

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N^o 166

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE CHIMIE BIOLOGIQUE DE
LA FACULTÉ DE MÉDECINE (M. DERRIEN, PROFES-
SEUR) ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'INSTITUT
BOUISSON-BERTRAND (M. GRYNFELT, PROFESSEUR.)

Contribution Biochimique et Anatomo-pathologique
A L'ETUDE DE LA
Porphyrinurie Expérimentale

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 30 Juillet 1921

PAR

RENÉE LAFONT

Née à Lyon, le 10 Mai 1897

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE (PRIX SWIECICKI)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la thèse

MM. GRYNFELT, professeur, *président*.
VIALLETON, professeur. } *Assesseurs*.
DERRIEN, professeur.



MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE L' « ECONOMISTE MERIDIONAL »

14, Rue du Plan d'Agde, 14

1921

Contribution Biochimique et Anatomo-Pathologique
A L'ETUDE DE LA
PORPHYRINURIE EXPÉRIMENTALE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 166

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE CHIMIE BIOLOGIQUE DE
LA FACULTÉ DE MÉDECINE (M. DERRIEN, PROFES-
SEUR) ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'INSTITUT
BOUISSON-BERTRAND (M. GRYNFELTT, PROFESSEUR.)

Contribution Biochimique et Anatomo-pathologique
A L'ETUDE DE LA
Porphyrinurie Expérimentale

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 30 Juillet 1921

PAR

RENÉE LAFONT

Née à Lyon, le 10 Mai 1897

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE (PRIX SWIECICKI)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs	{	MM. GRYNFELTT, professeur, <i>président</i> .	{	<i>Asseseurs.</i>
de la thèse		VIALLETON, professeur.		
		DERRIEN, professeur.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE L' « ECONOMISTE MERIDIONAL »

14, Rue du Plan d'Agde, 14

1921



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie.....	MM. GILIS.
Histologie.....	VIALLETON.
Physiologie.....	GRYNFELTT.
Physique médicale.....	HEDON.
Chimie biologique et médicale.....	L. BERT.
Botanique et histoire naturelle médicales....	DERRIEN, <i>doyen</i> .
Anatomie pathologique.....	GRANEL.
Microbiologie.....	MASSABUAU.
Pathologie et thérapeutique générales.....	LISBONNE.
Pathologie interne.....	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale.....	N..
Hygiène.....	VIRES.
Médecine légale et toxicologie.....	BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale.....	N..
Clinique chirurgicale.....	DUCAMP.
Clinique obstétricale.....	VEDEL.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.	TEDENAT.
Clinique ophtalmologique.....	FORGUE, <i>assesseur</i> .
Clinique des maladies des enfants.....	VALLOIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	MAIRET.
Clinique gynécologique.....	TRUC.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	BAUMEL.
Clinique des maladies des voies urinaires....	ESTOR.
	DE ROUVILLE.
	MOURET.
	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS et RODET.
Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique propédeutique de chirurgie.....	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine.....	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards.....	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale.....	ETIENNE.
Accouchements.....	DELMAS (P.).
Pharmacologie.....	GALAVIELLE.
Matière médicale.....	CABANNES.
Stomatologie.....	WATON.

Agrégés en exercice

	MM. LEENHARDT		MM. RICHE.
Médecine....	GAUSSEL.	Chirurgie....	ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.	Accouchemen ^{ts}	DELMAS (P.).
Anatomie...	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Chimie.....	DELMAS (J.).	Physique.....	CABANNES.
	MESTREZAT		PECH.

Examineurs de la thèse :

MM. GRINFELTT, professeur.	M. DERRIEN, professeur.
VIALLETON, professeur.	

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur, qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

. AUX MIENS

A MON FRÈRE HENRI LAFONT
MORT POUR LA FRANCE, LE 28 OCTOBRE 1918

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DU
PROFESSEUR RAUZIER

R. L.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. GRYNFELTT
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

R. L.

Contribution Biochimique et Anatomopathologique
A L'ETUDE DE LA
PORPHYRINURIE EXPERIMENTALE

INTRODUCTION

Dans ce court travail, nous n'avons pas la prétention de mettre au point d'une façon complète la question, si peu étudiée encore, des Porphyrinuries. Après un exposé aussi schématique que faire se pouvait sur ce qu'on s'accorde actuellement à appeler porphyrine et sur les moyens de la mettre en évidence, nous avons tâché d'éclairer un peu les diverses théories pathogéniques qui s'imposent à l'esprit au sujet de la formation du pigment. Cette question est encore bien obscure ; dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons pas la résoudre d'une façon certaine et nous en sommes encore réduits aux hypothèses, tout en re-

cherchant les moindres faits susceptibles de les étayer. C'est là toute notre étude.

Nous nous sommes bornés à des expériences sur divers animaux de laboratoire : souris blanches, cobayes, lapins surtout. Partant de ce fait clinique que l'intoxication par le trional, le sulfonal plus généralement, a pu provoquer de la porphyrinurie, et en nous appuyant sur les résultats déjà obtenus par quelques auteurs étrangers, c'est à l'intoxication des animaux par le sulfonal que nous avons surtout eu recours.

Pour compléter les résultats obtenus, et précisément dans l'espoir de jeter quelque lumière sur le processus pathogénique de la porphyrinurie, nous avons tenté une série d'expériences « in vitro ». Prenant un par un chaque organe de l'animal, y compris le cerveau, nous avons cherché si, en présence de sulfonal et « in vitro », il ne produirait pas de porphyrine.

On verra que tous nos efforts n'ont pas été heureux. Nos résultats positifs sont peu nombreux. Cependant nous avons cru utile de publier même les résultats négatifs pour éviter à d'autres chercheurs un travail inutile.

L'étude anatomo-pathologique est le complément nécessaire des expériences que nous avons tentées au point de vue biochimique. Nous avons espéré obtenir par ce moyen des documents plus intéressants pour élucider le problème encore si obscur de la pathogénie des porphyrinuries.

Il est bien évident que, quels que soient les résultats obtenus, on ne saurait raisonner que par analogie puisque rien ne nous autorise à considérer l'état pathologique, créé par l'intoxication, aiguë ou chronique, dûe au sulfonal et s'accompagnant de porphyrinurie, comme identique à l'entité morbide encore mal connue qui

se caractérise par l'hématoporphyrinurie dite essentielle ; et cela d'autant moins que, au point de vue chimique, on ne peut affirmer l'identité absolue des diverses porphyrines.

Ceci n'enlève aucun intérêt à l'étude anatomo-pathologique de nos cas expérimentaux. En premier lieu parce que nos connaissances sur l'anatomie pathologique de l'hématoporphyrinurie essentielle sont des plus rudimentaires : nous ne pouvons guère relever à ce sujet qu'une indication très rapide de RODELIUS et SCHUMM dans les observations qu'ils ont publiées en 1914. Ces auteurs se contentent de signaler « des modifications inflammatoires et atrophiques des reins, avec nécrose des canalicules urinaires et dégénérescence de la cortico-surrénale ». Ensuite parce que, en matière d'hématoporphyrinurie spontanée, il ne saurait être question que de pièces d'autopsie, lesquelles, en France tout au moins et en raison de la législation, rendent très difficiles, sinon impossibles, certaines constatations d'ordre cytologique qui seraient cependant de première importance à connaître au point de vue de la pathogénie de la question. Force est donc, dans cet ordre d'idées, de s'adresser à des pièces expérimentales, et c'est ce qui nous a engagée à publier les résultats, si modestes soient-ils, que nous avons obtenus.

M. le professeur Grynfeldt a bien voulu dessiner lui-même les planches histo-pathologiques. Qu'il nous soit permis de le remercier pour la parfaite bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et en particulier dans la direction de ce travail, qui lui doit tant. M. le professeur Derrien nous a ouvert son laboratoire avec la plus grande complaisance ; nous avons trouvé près de lui toutes les directions et les conseils dont nous avions besoin. L'affectueuse sollicitude de M. le professeur

Vialleton nous a été un précieux appui. Disons enfin que ce travail serait encore plus incomplet sans l'aide constante et les encouragements du docteur Portes. Sur le point de quitter la vieille Ecole, notre pensée reconnaissante se porte tout naturellement vers les maîtres qui nous ont formée. A tous ceux qui ont facilité pour nous la route nous dédions ce travail inaugural.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE BIOCHIMIQUE

I

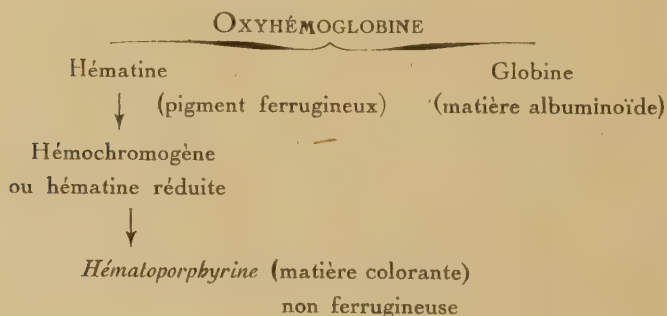
Caractères généraux de la Porphyrine

Découverte par MULDER et VAN GOUDŒVER, en 1844, et désignée par eux sous le nom d'hématine privée de fer, la porphyrine fut appelée Hématoporphyrine (du grec *Porphura*, pourpre) par HOPPE-SEYLER qui, le premier, la caractérisa au point de vue optique. C'est à NENCKI que nous devons la méthode la plus couramment employée pour la préparation de l'hématoporphyrine à partir du sang.

Par souci d'exactitude, nous emploierons l'expression de *porphyrine* à la place de celle, plus courante, d'hématoporphyrine, marquant de la sorte la différence qu'il peut y avoir entre le pigment que Nencki

obtient à la suite d'une série de manipulations déterminées sur la matière colorante du sang d'une part ; les pigments, vraisemblablement très voisins, que l'on trouve dans l'affection cliniquement appelée hémato-porphyrinurie essentielle et dans les urines des hommes ou des animaux intoxiqués par le sulfonal d'autre part. Ces derniers pigments résultent de processus physio-pathologiques dont le mécanisme intime nous échappe encore, ainsi qu'en témoigneront les conclusions de ce travail.

Au point de vue physiologique. — Dans l'évolution des pigments sanguins qui se résume ainsi : Hémoglobine, Oxyhémoglobine, transformation en pigments biliaires, quelle est la place de la porphyrine ? Elle ne contient pas du fer, et n'est donc plus un pigment respiratoire. C'est un intermédiaire entre l'hématine et la bilirubine. L'hématine, traitée par un acide fort, perd son fer et devient porphyrine.



Caractères chimiques. — C'est une poudre foncée, violette, verte en lumière transmise. Elle est insoluble dans l'eau et peu soluble dans le chloroforme, l'alcool amylique ou l'éther. Soluble dans l'alcool éthylique et

dans l'eau contenant de la soude, un autre alcali ou un acide dilué. C'est probablement un électrolyte amphotérique.

Insoluble dans les acides organiques faibles, neutre, la solution alcoolique est rouge, elle devient rouge orangé par l'addition d'un peu d'acide, et passe au pourpre puis au violet si on ajoute encore de l'acide. Les solutions sont fluorescentes et ont, à la lumière, une puissante action physiologique. (1)

On lui attribue la formule brute $C^{33}H^{38}N^4O^6$.
(WILLSTATTER).

Spectres. — Les spectres d'absorption de la porphyrine ont été beaucoup étudiés et sont très caractéristiques.

Les *solutions alcooliques et alcalines* d'hématoporphyrine ont un spectre très net avec quatre raies d'absorption principales : Une raie dans le rouge entre C et D (621-610). Deux raies entre D et E, la première à cheval sur D (590-572), la deuxième près de E (555-528). La quatrième raie, assez large, de I à F (514-498). Quelquefois, il y a une cinquième bande dans le rouge, à gauche de la première.

L'addition de chloroforme à la solution enlève du pigment et montre cinq bandes, dont deux entre C et D.

Les *solutions acides* montrent un spectre d'absorption différent : On voit deux bandes de chaque côté de

(1) La porphyrine est un de ces corps fluorescents par l'intermédiaire desquels la lumière du jour peut exercer des actions toxiques sur les cellules vivantes (sensibilisation photodynamique).

D. La première de 597 à 587. L'autre va de près de D à 541, avec une plus grande opacité entre 557 et 541.

Pour une même concentration, l'absorption est plus forte en solution alcaline qu'en solution acide.

II

Où trouve-t-on la porphyrine

A l'état normal. — Ce pigment d'origine hématique est contenu en petite quantité dans l'urine normale, environ 1 milligr. Il se présente quelquefois sous forme de chromogène qui se transforme lui-même en porphyrine sous l'action de l'air et de la lumière.

On le trouve aussi dans le sang, la bile qui en renferme une assez forte proportion, enfin dans le méconium.

A l'état pathologique. — On trouve la porphyrine dans de nombreux états pathologiques, sans que, dans certains de ces cas tout au moins, l'urine offre à première vue le moindre aspect distinctif. Il est cependant classique de reconnaître à l'urine porphyrinurique une coloration d'un rouge spécial, analogue à celle du vin de Porto. Le sédiment urinaire peut contenir de la porphyrine, d'après GARROD.

On a signalé la porphyrinurie dans de nombreuses affections fébriles : typhus, rougeole, pneumonie, tuberculoses pulmonaire et intestinale, rhumatisme articulaire aigu, péritonite et méningite. On l'a observée aussi dans les maladies du foie, le mal de Bright, l'ané-

mie pernicieuse, les lésions cardiaques, la maladie d'Addison. En plus grande quantité dans le saturnisme (STOKVIS, DEROIDE et LECOMPT).

MEILLÈRE, dans sa thèse sur le saturnisme (1903), signale de l'ictère hémaphéique et une augmentation notable des matières colorantes de l'urine. Il s'agit là, fort probablement, de porphyrine.

La porphyrinurie est beaucoup plus intense dans l'intoxication par le sulfonal, et le trional (1), à tel point que l'urine prend alors une couleur vin de Bourgogne (STOKVIS, SALKOWSKI.)

GARROD cite des observations de malades — presque uniquement des femmes — qui pendant des semaines, des mois, voire même des années, avaient pris du sulfonal sans inconvénient. Un beau jour survinrent des douleurs abdominales, des vomissements, parfois la mort en collapsus. Au contraire de l'urine normale, ces urines ne contenaient pas de fer. Le traitement alcalin peut, dans certains cas, donner de bons résultats. Garrod signale dans ces urines — quoique pas constamment des dérivés de la porphyrine ordinaire.

III

Mise en évidence de la porphyrine Procédés physiques. — Spectroscopie

La spectroscopie est le procédé le plus généralement employé pour caractériser la porphyrine en la distinguant des autres pigments sanguins.

(1) La présence de porphyrine après ingestion de tétional est discutée.

Procédé sensible de recherche basé sur l'observation de la fluorescence des solutions de porphyrine :

Après avoir traité environ 50 cc d'urine par 5 cc du réactif suivant (Diphénylamine, 2 gr. ; Ether acétique, 100 gr), on dirige un faisceau de lumière solaire, concentré par une *loupe*, sur le liquide éthéré qui surnage. L'observation d'une fluorescence rouge est l'indice de la présence de porphyrine.

Nous avons étudié cette méthode en l'appliquant à des urines dans lesquelles on avait dissous de la porphyrine et à des urines de lapins traités par le sulfonal. Elle s'est montrée particulièrement pratique. La fluorescence est visible pour des concentrations qui ne permettent plus d'apercevoir le spectre.

Les urines de lapin étant troublées par les phosphates, on recommande de les clarifier en les traitant au préalable par quelques gouttes d'acide acétique. Une bonne précaution consiste également à exposer l'urine au soleil pendant quelques heures avant la recherche. Cette insolation permet la transformation du chromogène en porphyrine et évite ainsi une cause possible d'erreur.

PROCÉDÉS CHIMIQUES

La méthode spectroscopique directe est insuffisante lorsqu'il s'agit de diceler de très faibles quantités d'hématoporphyrine, ou en solutions trop diluées. De plus d'autres pigments peuvent prêter à confusion.

Plusieurs procédés sont en usage pour isoler la porphyrine :

Procédé de Garrod. — C'est le plus ancien en date. On ajoute à l'urine de la lessive de soude à 10 pour cent (20 cc. pour 100 cc. d'urine). Les phosphates précipités entraînent la porphyrine. Le précipité est lavé à l'alcool acidulé d'acide chlorhydrique. La porphyrine passe en solution. On filtre et on examine au spectroscope. On peut purifier la solution en ajoutant du chloroforme puis de l'eau. On agite. Le chloroforme se sépare en tenant la porphyrine en dissolution.

Procédé de Sallet. — On ajoute à 100 cc. d'urine, X gouttes d'acide acétique glacial, puis on agite avec l'éther acétique. L'éther décanté, on l'agite avec une solution diluée d'acide chlorhydrique (5 cc. d'acide chlorhydrique pour 100 cc. d'eau). L'éther acétique cède le pigment à l'eau acidulée. L'examen spectroscopique permet de mettre en évidence la porphyrine.

Formation des dérivés métalliques de la porphyrine. — A partir de la porphyrine, on peut obtenir des composés de zinc, de cadmium, de nickel, cobalt, fer, cuivre, étain, plomb (MILROY.)

De tous ces composés, le plus sensible est le dérivé Stanneux.

Lorsque la porphyrine est en solution trop diluée ou, ce qui revient au même, en trop faible quantité pour être décelable au spectroscope, on a là un moyen précieux, d'une très-grande sensibilité, pour la mettre en évidence.

La préparation du dérivé Stanneux de la porphyrine a été indiquée par MILROY.

Nous l'avons essayée sur des urines peu riches en porphyrine, et, dans une analyse difficile, la recherche par ce procédé nous a permis d'affirmer la pré-

sence de porphyrine qui, sans cela, aurait pu passer inaperçue à la recherche spectroscopique par les procédés habituels.

IV

Pathogénie de la Porphyrinurie

C'est là une question très discutée, impossible, actuellement, à mettre au point. Nous ne pouvons qu'avancer des hypothèses sur l'*origine* et la *formation* de la porphyrine.

SANG. — Puisque la porphyrine est un pigment sanguin il est tout naturel de diriger d'abord les recherches du côté du sang.

La porphyrine apparaît dans de nombreux états pathologiques, mais il ressort des cas publiés par les divers auteurs qu'elle se produit quand une quantité anormale d'hémoglobine libre est apportée ou mise en liberté dans le sang circulant. Si on suppose qu'il y a de l'hémoglobine libre dans le sang circulant à l'état normal, on peut penser que cette hémoglobine sera convertie en pigments biliaires par le foie. Qu'une maladie ou un désordre hépatique surviennent, cette hémoglobine échappe à la transformation en pigments biliaires et passe sous forme de porphyrine. La porphy-

rine serait donc bien un intermédiaire entre l'hémoglobine et les pigments biliaires.

Pour NENCKI et SIEBER, elle n'est qu'un produit normal intermédiaire de disassimilation.

. *Expérimentation.* — Dans toute une série d'expériences, nous avons mis en présence du sulfonal les divers pigments sanguins. Nous espérons obtenir, peut-être, la formation de porphyrine.

Ensuite, et à titre de complément, nous avons essayé « in vitro » l'action du sulfonal sur le sang et sur des organes de cobaye fraîchement prélevés, l'animal étant sacrifié par piqure du bulbe.

Les expériences suivantes ont été d'abord réalisées : Dans l'étuve à 37°, nous avons mis :

Sulfonal + oxyhémoglobine.

Sulfonal + hémoglobine réduite

suivant l'hypothèse que peut-être l'action du sulfonal sur l'hémoglobine pourrait amener la formation de porphyrine.

En effet, en 1912, LAIDLAW a montré que l'oxyhémoglobine avec un acide donne l'hématine. L'hémoglobine, dans les mêmes conditions, donne la porphyrine.

Si le sulfonal se dédoublait au contact du sang et donnait naissance à un composé à fonction acide, on pourrait espérer que la production de porphyrine aurait lieu plus facilement à partir de l'hémoglobine réduite.

Dans notre expérimentation, le sang contenant le pigment sous la forme d'oxyhémoglobine ou d'hémoglobine n'a subi aucune modification particulière et a évolué dans les tubes contenant du sulfonal comme dans les tubes témoins. Au bout de huit jours, nous avons retrouvé des cristaux de sulfonal non altérés.

Nous adressant alors au pigment ferrugineux et à ses dérivés, nous avons mis à l'étuve à 37° :

Hématine + sulfonal (en solution alcoolique.)

Hématine + sulfonal.

Hémochromogène + sulfonal.

Dans cette nouvelle série de recherches, le sulfonal est resté intact. Il n'est point apparu de porphyrine.

Ces expériences ont été faites à l'obscurité. Nous avons pensé à une possibilité d'action catalysante de la lumière solaire.

Nous pensons qu'on peut conclure que, « in vitro », le sulfonal n'agit pas directement sur la matière colorante du sang, ni sur ses dérivés, et qu'il est peu probable que cette action se produise, « in vitro », dans le sang circulant dès l'absorption du sulfonal par la muqueuse intestinale comme l'hypothèse en avait été émise par les auteurs Allemands et Tchèques.

Autolyses d'organes en présence du sulfonal. — Nos expériences sur l'action du sulfonal intimement mêlé par broyage avec des organes frais, prélevés aseptiquement et portés à l'étuve à 37°, n'ont pas été plus heureuses.

Voici en quoi elles ont consisté :

Immédiatement après la mort d'un cobaye, nous prélevons aseptiquement le foie, le rein et le cœur.

Puis nous préparons 9 ballons :

- 1) Un ballon stérile avec foie témoin, non trituré.
- 2) Un ballon stérile avec foie témoin + sulfonal, non trituré.
- 3) Un ballon stérile avec foie témoin + sulfonal trituré.

4) Un ballon stérile avec foie + sulfonal (traces), trituré.

5) Un ballon stérile avec foie + sulfonal (en plus grande quantité), trituré.

6) Un ballon stérile avec foie + sulfonal (en plus grande quantité), trituré.

7) Un ballon stérile avec rein témoin. Non trituré.

8) Un ballon stérile avec rein + sulfonal. Non trituré.

9) Un ballon stérile avec cœur entier recouvert de sulfonal.

Nous préparons ensuite deux tubes stériles. Le 1er contenant du foie broyé dans la solution physiologique de chlorure de sodium, sans sulfonal.

Le 2e tube est préparé de la même façon, mais on ajoute du sulfonal.

Le tout est maintenu dans l'étuve à 37°. L'expérience a été interrompue au bout de 15 jours pour éviter l'erreur due à l'autolyse aseptique.

Il ne s'est pas produit de porphyrine.

De même NEUBAUER, KAST et WEISS s'accordent à n'avoir jamais pu faire apparaître de la porphyrine en digérant avec du sulfonal des organes normaux de lapin.

Nous avons plus tard repris ces expériences avec des *cerveaux* de chiens et de lapins. Ces auteurs n'avaient rien signalé d'analogue, mais il était logique de se demander si le sulfonal, cet hypnotique puissant qui a une action élective sur la cellule nerveuse n'était pas modifié par suite de son action au niveau de l'encéphale et si le produit éliminé par les cellules nerveuses est le même que celui qui y est entré.

Des cerveaux de chien et de lapin ont été pulvérisés

avec du sulfonal et abandonnés à la température ordinaire. Nous avons évité l'étuve par crainte des fermentations. Au bout de 24 heures nous avons épuisé par l'acétone (1) pour voir ce qu'on pourrait extraire en fait de sulfonal. L'acétone évaporé, on trouve dans le magma cristallin du sulfonal et, bien qu'en petite quantité, d'autres corps contenus dans les cellules nerveuses et solubles dans l'acétone.

« In vitro » et en présence du sang, ce complexe n'a pas donné de porphyrine.

FOIE. — MATHEWS affirme que c'est une fonction du foie que d'extraire la porphyrine du sang, où elle se trouve normalement en petite quantité et de la convertir en pigment biliaire.

Le foie possède, comme l'a montré ZUNER, des substances capables de détruire la porphyrine. On sait, d'autre part, que dans les cas de porphyrinurie où on a pu étudier le foie, on l'a trouvé altéré, de même, au cours de maladies du foie, la porphyrinurie apparaît.

Mais les questions qui se posent à ce sujet sont nombreuses et plus complexes. Comme nous venons de le mettre en avant, est-ce au moment de la formation des pigments biliaires, de la mutation de la molécule qui vient de perdre son fer, que le foie intervient pour provoquer par sa présence un changement dans les atomes constitutifs de la molécule ?

— Ou, au contraire, l'intoxication passagère de l'organe par l'hypnotique, permet-elle une action à côté et, par un mécanisme inhibiteur, le foie fait-il en plus

(1) L'acétone est le meilleur solvant du sulfonal et présente en outre l'avantage de n'être pas toxique.

grande quantité cette porphyrine qu'il ne fabriquait normalement qu'à très faibles doses ? Il nous est impossible encore de trancher la difficulté.

Cette formation plus facile — comme l'indiquent tous les auteurs et comme il ressort de toutes les observations publiées — chez la *femme*, que chez l'homme est-elle l'indice d'un mécanisme de balancement entre l'ovaire, le corps jaune et le foie ? Les actions menstruelles de la femme sont-elles une cause de prédisposition pour la formation de porphyrine ?

On pourrait penser qu'il y a chez la femme, depuis la menstruation jusqu'à la ménopause, un état particulier du système circulatoire, et, partant, des globules, de l'hémoglobine qui facilite la formation de porphyrine.

Que se passe-t-il après la ménopause ? A-t-on observé des cas de porphyrinurie essentielle après cette époque ? Nous n'en avons trouvé aucune observation jusqu'à présent.

On peut enfin se demander si l'action hypnotique du sulfonal, en agissant sur les centres nerveux, ne provoque pas un ralentissement dans la formation normale des pigments biliaires.

Question de l'acidité dans l'intoxication par le sulfonal. — En partant de la réaction fortement acide de l'urine des animaux intoxiqués par le sulfonal, et en s'appuyant sur le succès de la thérapeutique alcaline dans les cas de porphyrinurie chez l'homme, on a avancé que c'est la réaction acide qui importe surtout dans l'intoxication chronique par le sulfonal.

Dans quelques expériences, NEUBAUER a donné à ses lapins assez de bicarbonate de soude pour neutraliser complètement leur urine, la porphyrinurie a persisté

sans aucun changement jusqu'à la mort de l'animal. D'autre part, une intoxication chronique par un acide, chez le lapin, n'a pas entraîné une sécrétion pathologique de porphyrine.

REIN. — La formation de porphyrine aux dépens des pigments sanguins se passerait-elle au moment de l'élimination au niveau du rein ? Ce n'est pas logique. Des examens nécropsiques, après porphyrinurie, ont bien montré comme nous l'avons déjà cité, des modifications inflammatoires et atrophiques des reins, mais ce sont là des lésions banales qui ne sont pas une preuve.

Il semble bien que si le rein joue un rôle dans la production de la porphyrine, c'est un rôle secondaire, qu'il laisse passer le pigment qui lui arrive tout formé et que si, éventuellement il s'en produit à ce niveau, c'est à la faveur de la vascularisation plus intense de cet organe, dans lequel le sulfonal est obligé de se rendre pour être éliminé.

On verra cependant que nos lapins, intoxiqués par le sulfonal, ont présenté des lésions rénales très intéressantes. Là encore il reste beaucoup à élucider. Peut-être l'anatomie pathologique jettera-t-elle quelque lumière sur cette importante question.

INTESTIN. — Afin d'envisager toutes les hypothèses possibles, on peut encore se demander si la formation de porphyrine n'aurait pas lieu dans l'intestin, à partir des pigments biliaires.

Stokvis chercha à établir une relation entre les hémorragies des muqueuses stomacale et intestinale et la porphyrinurie. Les pigments sanguins, sous l'action du sulfonal et de la sécrétion gastrique donneraient de la porphyrine. Il avait été amené à cette idée en

constatant la porphyrine dans les hémorragies de la muqueuse gastrique, d'une part. D'autre part, une série d'expériences avait paru montrer la transformation de l'hémoglobine en porphyrine sous l'action combinée du sulfonal et de la sécrétion gastrique artificielle.

Expérience de NEUBAUER. — Chez un chien de 4,65 kgr. on vide la vésicule biliaire, par expression et on lie le canal cholédoque. Puis on évacue de son contenu et isole entre deux ligatures un segment de la première partie du jéjunum. Dans cette portion isolée de l'intestin, on injecte 0 gr. 02 de porphyrine en solution légèrement alcaline, et on referme le ventre.

Après 12 heures, on a retrouvé dans ce segment d'intestin 0,0125 gr. de la matière injectée, donc 0,0075 gr. (0,0016 gr. par kilog) ont, été résorbés.

Dans ce cas, on a pu néanmoins mettre la porphyrine en évidence dans la bile, mais pas dans l'urine.

GARROD, HOPKINS, KAST et WEISS contredirent ces données avec énergie. STOKVIS reprit ses expériences, trouva des résultats différents, enfin, il abandonna sa première théorie.

Dans les cas de porphyrinurie, les foies contiennent de la porphyrine. NEUBAUER s'est demandé si la paroi intestinale n'aurait pas un rôle dans l'élaboration de la porphyrine ou si la porphyrine des fèces vient tout simplement de la bile.

Pour que cette action de résorption de la porphyrine par la paroi intestinale, puis l'élimination par le rein soient admissibles, il faudrait trouver de la porphyrine dans l'urine et dans les fèces immédiatement après l'ingestion. Pour le lapin, après cinq à six heures dans

l'urine, après huit à dix heures dans les fèces. Ce n'est pas ce qu'on constate.

Rate et moelle osseuse. — Il est possible que les organes hématopoiétiques jouent un rôle dans la formation de la porphyrine. Nous avons observé la congestion de la rate à l'autopsie des animaux ayant présenté de la porphyrinurie. Malheureusement, cette question est encore la moins élucidée de toutes et il nous est impossible d'en rien dire actuellement.

MUSCLE. — La matière colorante du muscle est l'hémoglobine. Le travail musculaire, le sulfonal aidant, ferait-il la porphyrine ?

Ceci paraît peu vraisemblable.

HOAGLAND et MAC BRYDE, en 1916, ont fait de très intéressantes expériences sur la formation de porphyrine dans le muscle de bœuf pendant l'autolyse aseptique. Ces expériences peuvent, peut-être, éclairer les recherches sur la formation de la porphyrine chez l'homme. Voici les conclusions de ces auteurs :

« Les conditions dans lesquelles l'hématoporphyrine est formée dans l'organisme indiquent que ce composé résulte probablement de l'action de certaines enzymes intracellulaires sur l'hémoglobine libre et il est logique d'admettre qu'un pareil changement ait pu survenir dans le muscle de bœuf soumis à l'autolyse, pourvu que des conditions convenables soient réalisées.

« Il semble utile d'envisager la signification probable de cette formation d'hématoporphyrine dans les conditions décrites non seulement en ce qui concerne l'exécution de ce composé par l'organisme dans des conditions pathologiques, mais encore pour ce qui a trait à

la transformation normale d'hémoglobine en pigments biliaires ».

Ces expériences indiquent que le tissu musculaire strié du bœuf contient des enzymes qui, en l'absence de contamination microbienne, changent l'hémoglobine en porphyrine. Ceci paraît avoir une signification physiologique.

Expérimentation sur les animaux Ingestion de Sulfonal

SOURIS BLANCHES

Le 18 novembre 1920, nous avons pris quatre souris blanchês, deux mâles et deux femelles, pesant chacune de 22 à 25 gr.

Pour qu'il soit possible de recueillir les urines, nous les avons installées chacune sur un petit treillis métallique. Un verre renversé sur le treillis était le toit de leur maison; sous le treillis, un verre recueillait les urines qui passaient au travers.

Les souris, étant à jeun, recevaient une fois par jour une petite quantité de sulfonal (0 gr. 00026 par gramme d'animal, calculée d'après les doses indiquées pour le lapin par NEUBAUER) enrobée dans une boulette de pain. Les souris ne recevaient leur ration ordinaire de pain et de choux que lorsque la boulette de pain sulfonalisé était mangée.

Du 18 au 22 novembre, toutes les souris meurent de froid. Ce fait tient à plusieurs causes : 1° les souris

blanches sont très frileuses ; 2° le sulfonal abaissait leur température ; 3° on les avait sorties de leur nid de coton pour les isoler dans des verres à parois lisses, sur treillis métallique ; enfin, elles étaient dans une pièce non chauffée.

Nous avons recommencé d'autres séries de souris, en les tenant cette fois bien au chaud, dans une grande étuve. Les souris ont vécu, mais nous avons eu beau continuer l'ingestion de sulfonal pendant plus de 15 jours, même en augmentant les doses, sans obtenir jamais aucune trace de porphyrine, bien que la recherche en soit faite chaque jour.

Nous avons fini par tuer ces souris. L'examen nécropsique n'a rien montré d'anormal. Nous avons fait sur leur foie la recherche de l'urochrome suivant le procédé de M. le professeur Derrien. Voici en quoi elle consiste :

Le foie est trituré dans un mortier avec de l'acide trichloracétique. Puis on filtre et examine le filtrat. Ce filtrat est jaune dans le cas d'un foie frais normal. Ce fut notre cas avec les foies de souris sulfonalisées. Si le foie avait contenu de la porphyrine, le filtrat eût été plus ou moins coloré en rouge.

Le filtrat d'un foie de 24 heures n'a plus aucune coloration. Ce fait tient probablement aux autolyses tissulaires, à rapprocher de certaines destructions post-mortem.

COBAYES

Les cobayes se prêtent mal à l'expérimentation. D'abord, ce sont des animaux de petite taille, ils émettent peu d'urine en conséquence, et on ne peut leur

administrer que de faibles quantités de sulfonal. D'autre part, leur urine est très riche en toutes sortes de pigments, d'une couleur brune qui gêne considérablement la recherche de la porphyrine, tant par les moyens spectroscopiques que microchimiques. (1).

Pour toutes ces raisons et d'autres, exposées plus loin, nous avons préféré nous adresser aux lapins. Cependant, à condition de faire ingérer ou d'injecter aux cobayes des doses relativement fortes de sulfonal, de les laisser à jeun pour que leur urine soit moins foncée en couleur et de la recueillir directement dans la vessie, en sacrifiant l'animal, nous avons pu constater de la porphyrinurie.

LAPINS

Les expériences sur le lapin promettent, dès l'abord, un meilleur résultat. Nous savons, par les expériences antérieures des auteurs allemands, et surtout des Tchèques, que le lapin réagit au sulfonal en présentant de la porphyrinurie. Les lapins sont les animaux de choix pour ces expériences parce qu'ils ne répondent pas au sulfonal par des troubles nerveux aussi graves que les carnivores. On peut donc leur donner de plus grandes quantités de sulfonal (0 gr. 25 à 1 gr. par jour) et ceci pendant plus longtemps.

A des doses égales de sulfonal, les animaux réagissent par une sécrétion de porphyrine très variable comme quantité. Ces faits correspondent à la force de résistance, individuellement si variable, que montrent les hommes contre des doses continuées de sulfonal.

(1) Dans une première série d'expériences, la richesse en pigments de l'urine du cobaye avait faussé nos résultats en nous empêchant de déceler la porphyrine.

Premier lapin. — Nous avons pris un lapin femelle de 1 kil. 83. Nous l'avons installé dans une cage à plan incliné pour pouvoir recueillir les urines. Ce lapin était nourri normalement, mais tous les jours, à la même heure, nous lui faisons ingérer, au moyen d'un entonnoir, 0 gr. 30 de sulfonal.

Le 11 décembre 1920, première ingestion de sulfonal, 0 gr. 30.

Le 12, le lapin présente une somnolence très marquée.

Le 22 seulement, les urines sont franchement rouges. Elles présentent le spectre d'absorption caractéristique de la porphyrine.

Le 23 décembre, le phénomène est encore plus marqué. Le lapin ne pèse plus que 1.790 gr. Il présente une albuminurie très nette, s'accompagnant de cylindres hyalins et granuleux.

Le 23 décembre, en pleine crise, le lapin est tué par piqure du bulbe.

On prélève, pour l'examen anatomo-pathologique, le foie, la rate, les reins, les ovaires, la capsule surrénale, le corps thyroïde.

Le foie et les reins montrent une violente congestion.

Le filtrat de foie, traité par l'acide trichloracétique ne montre pas de porphyrine.

Second lapin. — Comme le premier lapin n'avait pas été intoxiqué assez longtemps pour réagir par des lésions organisées, nous avons pris un autre lapin dans l'intention de le maintenir, par des périodes alternatives de crise et de repos, en état d'intoxication *chronique*. Cette expérience n'avait pas encore, à notre connaissance, été réalisée.

Le 2 janvier 1921, nous avons installé comme dans

l'expérience précédente, un lapin mâle du poids de 2.350 grammes.

Du 2 au 12 janvier, il reçoit 0 gr. 20 de sulfonal par jour et présente, dès le deuxième jour, une somnolence très marquée.

Le 13 janvier, les urines sont franchement rouges et présentent nettement, pour la première fois, le spectre caractéristique de la porphyrine.

Du 13 janvier au 9 février, nous mettons le lapin au repos, c'est-à-dire qu'il ne reçoit plus de sulfonal ; il est installé dans une grande cage, où il peut se mouvoir à l'aise. Ceci pour éviter la mort de l'animal, qui survient d'ordinaire du douzième au quinzième jour de crise.

Le 10 février : Ingestion de 0 gr. 50 de sulfonal.

Le 11 février : Ingestion de 0 gr. 50 de sulfonal.

Le 12 février : Ingestion de 0 gr. 25 de sulfonal.

La porphyrine apparaît dans les urines. La crise est continuée et la porphyrinurie va en croissant jusqu'au 18 février.

Puis, nouvelle période de repos.

Et, ainsi, les crises et les périodes de repos ont régulièrement alterné jusqu'au 5 mai. Notre lapin n'avait pas grand entrain, mais fort bon appétit tout le temps.

Il est intéressant de noter que le lapin paraissait se sensibiliser à l'action du sulfonal. A la première crise, la porphyrinurie n'était apparue qu'au bout de huit jours de sulfonal. A la seconde crise, elle a été nette dès le troisième jour. Par la suite, elle s'est montrée régulièrement dès le deuxième jour de la crise, allant du reste toujours en croissant, à mesure que la crise se prolongeait.

Injectons de globules rouges. — A trois reprises, nous avons essayé d'augmenter la quantité de porphyrine par des injections intraveineuses de 10 cc de globules rouges en solution physiologique à 7 pour 1000 plus 10 cc de la même solution en injections sous-cutanée.

Nous n'avons obtenu aucun résultat appréciable.

Nous avons pensé mieux démontrer le sort anormal qu'on suppose à l'hémoglobine dans l'intoxication chronique par le sulfonal en donnant de l'hémoglobine dissoute. Neubauer avait déjà réalisé, sans aucun succès non plus, une expérience analogue : il avait injecté sous la peau, à un animal déjà traité depuis plusieurs jours par le sulfonal, 1 gr. 4 d'hémoglobine.

De la porphyrine (0,009 gr.) injectée sous la peau d'un chien est passée dans la bile, mais pas dans l'urine.

Notre lapin a été tué le 5 mai par piquûre du bulbe. Il avait beaucoup engraisé, présentait une apparente santé parfaite. A l'examen macroscopique, ses organes ont paru normaux.

NEUBAUER, afin de mettre en évidence le siège de la lésion qui provoque la porphyrinurie, a examiné les organes des animaux intoxiqués par le sulfonal. Il a cherché s'ils contenaient de la porphyrine. Il n'a jamais trouvé de porphyrine dans le sang, dans la moelle, la rate ni les muscles, mais constamment dans le foie. Il ajoute que ces résultats ne sont pas d'une certitude absolue. Les organes du lapin sont très petits et se prêtent mal à un examen spectroscopique, ce qui infirme les résultats négatifs. D'autre part, la présence de porphyrine dans le foie peut tenir à ce que c'est déjà la fonction du foie que de l'excréter. Toujours d'après cet auteur, dans les cas où le foie contient une grande

quantité de porphyrine, il présente une coloration brun chocolat très frappante. Dans ces cas, l'extrait alcoolique montre les quatre bandes d'absorption du spectre alcalin de la porphyrine.

Pour extraire plus complètement la porphyrine, NEUBAUER emploie l'alcool contenant de l'acide chlorhydrique (procédé inférieur à l'urochrome de M. le professeur Derrien). Il tue l'animal par hémorragie, en le saignant à blanc, pour être sûr que ce n'est pas de l'hématine qu'il trouve dans l'extrait de foie. Cet extrait, qui va du rouge au pourpre, montre le spectre de la porphyrine acide. Par cette méthode, il a trouvé, 5, 7 mg. de porphyrine dans un foie de 56 gr., 30,05 mg. dans un foie de 56 gr. aussi, ce qui équivaut à une proportion très forte de porphyrine, plus de 1/2 pour 1.000.

Nous n'avons eu aucun résultat en recherchant ainsi la porphyrine dans le foie de notre lapin.

D'autre part, nous avons laissé le foie trituré de notre second lapin s'autolyser en présence de sulfonal « in vitro ». Le foie, qui avait peut-être fait, avec le sulfonal de la porphyrine « in vivo » n'en a point fait « in vitro ».

Sur un chien, nous avons pratiqué une injection intra-artérielle de 2 gr. de sulfonal dissous dans 10 cc. d'acétone, l'acétone n'étant point toxique. L'animal a été sacrifié bientôt après : la rate s'est montrée tumésciente, le rein congestionné. A l'examen macroscopique, le foie et le cerveau ont paru normaux.

Injectons d'Hyoscine

L'hyoscine est un alcaloïde naturel que nous avons pensé à rapprocher du sulfonal uniquement à cause de ses propriétés hypnotiques. Il s'agissait de savoir si le sulfonal agit par ses propriétés hypnotiques ou par ses propriétés toxiques sur le foie.

Un *cobaye* mâle de 350 gr. a reçu, pendant quatre jours, une injection quotidienne de 1 milligr. d'hyoscine sous la peau.

Son poids est resté constant, mais il était somnolent et avait de la dyspnée toxique.

Nous n'avons pu mettre en évidence de la porphyrinurie.

Dans le même ordre d'idées, NEUBAUER a remplacé le sulfonal par le diméthylsulfon-diméthylméthane. Cette substance est particulièrement intéressante en ce qu'elle ne se différencie dans sa formule du trional qu par le remplacement du groupe $C^2 H_5$ par le groupe CH^3 . Elle ne produit *pas d'effet hypnotique*. Elle provoque cependant la porphyrinurie dans les mêmes conditions que le trional ou le sulfonal. L'action sur le sang ne dépend donc pas de l'action hypnotique.

Encore d'après le même auteur, ce ne sont pas les derniers produits de la décomposition du sulfonal dans l'organisme de l'animal qui peuvent provoquer la formation de porphyrine. Il n'a jamais réussi à mettre en évidence la porphyrine dans les excréments des lapins après ingestion d'urines d'animaux intoxiqués au sulfonal. Ces urines étaient au préalable purifiées des substances anormales qu'elles pouvaient contenir et des traces possibles de sulfonal non transformé.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I

Considérations générales

Nous avons soumis à l'examen anatomo-pathologique les divers viscères provenant des animaux en expérience. Nos recherches ont surtout porté sur le foie, le rein et la rate, puisque ces organes jouent un rôle prédominant dans le métabolisme et l'élimination de l'hémoglobine et de ses dérivés.

Il était naturel, d'ailleurs, d'après la pénurie des documents fournis dans les observations de porphyrinurie essentielle chez l'homme (RODELIUS et SCHUMM, STERN) de porter nos investigations sur les animaux en expérience.

Nous examinerons successivement les altérations de ces organes d'abord chez le lapin A qui a été sacrifié,

après une courte période d'intoxication, par le sulfonal, à la fin de sa première crise de porphyrinurie. Ensuite, chez celui qui a présenté, quatre mois durant, une série de crises : ce qui, comparativement au premier, réalise une intoxication chronique ; nous le désignerons sous le nom de lapin C.

Technique. — Ces deux animaux ont été sacrifiés à la fin d'une crise de porphyrinurie, au cours de laquelle on les avait laissés se nourrir à volonté pour qu'un début d'inanition n'apporte aucune modification dans les cellules. Nos animaux ont du reste toujours été nourris normalement. Nous avons comparé leurs viscères avec ceux d'un animal témoin, lapin B, qui se présentait, au point de vue nutritif, dans les mêmes conditions, et dont les organes ont été traités par les mêmes méthodes. Afin d'éliminer les modifications que les diverses techniques peuvent imprimer aux organes, les comparaisons ont toujours été faites entre des organes soumis aux mêmes réactifs.

Comme *fixation*, nous avons employé des liquides destinés aux méthodes générales, tels que les liquides J de Laguesse, de Bouin, le sublimé salé et acétique, le formol salé (10 °/° de formol dans la solution physiologique à 9 °/°°). Nous avons en outre employé le liquide de Regaud (formol bichromaté) pour l'étude des mitochondries, celui de Ciaccio (formol bichromaté acétique) pour les graisses et les lipoides ; l'alcool en vue de fixer le glycogène que nous avons mis en évidence suivant les méthodes de Fisher et de Brault.

Les pièces ont été débitées par la suite en coupes par congélation ou après inclusion à la paraffine.

Indépendamment des colorations courantes à l'hématéine-éosine orange, safranine picro-indigo-carmin,

safranine vert-lumière, bleu polychrome, etc., nous avons fait appel à la coloration de Regaud, à l'hématoxiline au fer, ou à celle d'Altmann à la picrofuchisine pour la coloration de l'appareil mitochondrial, au Soudan III, en suivant les techniques de Ciaccio pour la coloration des lipoides et des graisses dont certaines ont pu être mises en évidence par l'acide osmique après fixation au formol salé.

II

Intoxication aiguë par le sulfonal

À l'autopsie, les organes du lapin que nous avons examiné présentaient, comme nous l'avons déjà dit, un état congestif très net. Les mensurations et les pesées n'ont pas été pratiquées afin de ne pas retarder une fixation qui a été aussi rapide que possible.

1° FOIE

ETUDE HISTOLOGIQUE. — La configuration générale du *lobule* n'est nullement altérée. Les travées hépatiques, dans la zone centrale surtout, offrent une disposition radiée des plus caractéristiques : Et ceci, parce que les cellules se colorent de façon plus intense qu'à l'état normal, peut-être aussi parce qu'une légère diminution de leur volume amincissant les travées, entraîne une dilatation des capillaires, à peu près vides

de globules rouges, qui se présentent sous forme de larges fentes, dilatées, en disposition rayonnée très régulière.

A un fort grossissement, on voit que l'aspect général de la cellule hépatique est modifié eu égard à ce qu'elle est chez un animal sain.

Ce serait dépasser les limites de notre sujet que de prendre position dans la question si débattue de l'aspect normal de la cellule hépatique. On sait que PFLUGER, KUPFFER et KLEIN, RANVIER, RENAUT, THEOHARI et plus récemment L. BERNARD et LAEDERICH, RAMOND, FIESSINGER considèrent que l'aspect normal de la cellule hépatique, à certains stades fonctionnels tout au moins, est un *aspect clair* qu'elle doit à sa structure aréolaire. Au contraire, RATHERY, MAYER RATHERY et SCHAFER; ainsi que l'avaient vu ALTMANN, CHANTEMESSE et PODWISSOTSKI soutiennent que normalement la cellule hépatique à un aspect *granuleux*, donc relativement sombre.

On a invoqué divers facteurs physiologiques ou des raisons d'ordre technique pour expliquer ces changements d'aspect de la cellule hépatique. Il nous suffira de comparer les organes de nos lapins intoxiqués avec ceux du lapin témoin, dans les conditions que nous avons indiquées plus haut pour n'avoir pas à en tenir compte.

Si on se reporte à la Fig. 1, on voit que le cytoplasme est creusé d'énormes vacuoles, avec des travées très minces, presque filiformes, entre elles; aux points nodaux il y a souvent un granule colorable par les couleurs acides. Le protoplasma forme, autour du noyau, une masse plus compacte, qui, dans certains cas, se prolonge, par une lame plus ou moins large, jusqu'à la paroi cellulaire, dans la région du canalicule biliaire.

Au contraire, le lapin intoxiqué A, ainsi qu'on s'en rend compte sur la Fig. 3, présente une cellule où les vacuoles sont proportionnellement moins larges et où les travées inter-vacuolaires acquièrent une importance plus considérable.

La Fig. 4 représente des cellules de ce même lapin, après fixation au formol salé, sur des coupes par congélation. Les vacuoles y sont encore plus réduites, surtout en C, où elles sont condensées et se rangent bout à bout. Elles donnent ainsi l'impression de canaux sinueux, à parois irrégulières et bosselées, ce qui les distingue des canalicules de HOLMGREN qui, d'après la description qu'en a donné cet auteur, ont leurs parois absolument lisses et parallèles.

Tout ceci montre que l'intoxication aiguë par le sulfonal a modifié l'aspect de la cellule. La structure largement vacuolaire tend à disparaître pour faire place à un état granuleux tel que nous le trouverons complètement réalisé dans l'intoxication chronique. Ces changements d'aspect ne vont pas sans des transformations cytologiques des éléments de la cellule.

Dans la cellule normale, le *chondriome* nous est apparu comme constitué surtout par des chondriocontes courts et flexueux, uniformément répartis sur les travées qui limitent les vacuoles, formant autour du noyau un amas plus important qu'a signalé POLICARD. A notre avis, le lapin entre donc dans la formule commune des mammifères d'après laquelle le chondriome au repos serait constitué par des éléments bacilliformes, c'est-à-dire de chondriocontes, à l'encontre de l'opinion de certains auteurs. FIESSINGER notamment écrit (p. 477) que chez le lapin « la forme la plus usuelle paraît être la forme granuleuse plus ou moins condensée et plus ou moins abondante ». Il n'est pas

inutile de rappeler que ARNOLD décrit et figure les plasmosomes de la cellule hépatique du lapin sous forme de bâtonnets et on sait que ces plasmosomes doivent être identifiés avec les chondriosomes, ce qui vient à l'appui de nos observations.

Chez le lapin intoxiqué, on observe une double transformation du chondriome. L'une porte sur la consommation des chondriosomes, la seconde intéresse leur répartition dans la cellule. En effet, au lieu d'être représenté en majeure partie par des chondriocontes courts et flexueux, le chondriome comprend une forte proportion de mitochondries granuleuses. Il y a donc eu transformation des chondriocontes en mitochondries. Nous pensons, avec POLICARD, qu'il s'agit plutôt d'une segmentation en grains des chondriosomes bacilliformes et non, comme l'admettent FIESSINGER et LYON-CAEN, d'une rétraction qui les transforme en corps arrondis. Ceci n'infirme en rien les données de ces auteurs : le chondriome peut réagir de façon différente suivant la nature de l'intoxication.

Dans le cas que nous étudions ici, le nombre de ces granulations qui paraît supérieur à celui des chondriocontes de la cellule normale, leurs dimensions, très réduites par rapport à ces bâtonnets, le fait que certains de ces derniers se résolvent en chondriomites qui, très vraisemblablement, se disloquent en leurs grains constitutifs, plaident en faveur de l'origine de ces mitochondries par *fragmentation* des articles bacilliformes.

En comparant la Fig. 5 à la Fig. 3, on voit que, parallèlement à la condensation du cytoplasme à la périphérie de la cellule et à l'épaississement des travées intervacuolaires, le chondriome subit des changements dans la répartition de ses éléments. Ceux-ci donnent l'impression de se porter en nombre à la périphérie de

la cellule le long des travées, et cela au détriment de la portion centrale. Ainsi l'amas périnucléaire de POLICARD se réduit de plus en plus. Et ces changements dans la répartition des chondriosomes semblent bien indiquer, ainsi que l'admet cet auteur, que ces éléments sont susceptibles de se déplacer au sein du cytoplasme, entraînés sans doute par des sortes de courants intracytoplasmiques comparables à la cyclose des protistes.

Noyau. — Le noyau de toutes ces cellules est normal, ou à peu près. Il conserve sa forme régulière. La membrane, encroûtée de chromatine sur sa face interne se dessine sous forme d'une ligne très nette. Dans le suc nucléaire, qui demeure clair, on distingue toujours un certain nombre de petites croûtelles chromatiques dont quelques-unes vont s'appliquer à la surface du ou des nucléoles plasmatiques, toujours nettement visibles, et qui fixent énergiquement les couleurs acides d'aniline, en particulier l'éosine et l'orange G.

Enclaves. — Nous nous sommes demandé si le sulfonal n'entraîne pas des modifications profondes dans le métabolisme de la cellule hépatique, et nous avons cherché, par les méthodes destinées à mettre en évidence les divers produits qu'elle est susceptible d'élaborer, si ceux-ci n'étaient pas altérés.

a) *Glycogène.* — Nous l'avons recherché par la méthode de FISCHER : Après fixation à l'alcool et tannage bichromaté des coupes, nous avons coloré le glycogène par la safranine. Il se présentait sous forme de masses irrégulièrement arrondies ou d'une nappe diffuse, im-

bibant en quelque sorte tout le protoplasme cellulaire, aussi abondant que dans les cellules normales.

Nous avons essayé, sur ces mêmes coupes, la réaction plus caractéristique de l'iode, soit sous forme de gomme iodée, soit sous forme de sirop d'Apathy iodé. (1). Nous n'avons rien trouvé d'anormal, sinon une affinité moins grande de ce glycogène pour l'iode.

b) *Graisses et lipoïdes.* — CIACCIO qui a fait une étude détaillée de la distribution des diverses substances grasses (graisses et lipoïdes) dans les divers éléments de l'organisme, complétant les données de JOMIER, NATHAN-LARRIER, Krontowski, AGATA, HARTLEY, KASARINOFF, etc., signale la présence de substances lipoïdes et de graisses osmio-réductrices dans la cellule hépatique. Au cours de l'intoxication par le sulfonal, nous notons, aussi bien dans l'intoxication aiguë que dans l'intoxication chronique, l'absence totale de lipoïdes colorables au Soudan III par la méthode I de Ciaccio. Les graisses nous ont paru normales. (Voy. Fig. 10).

(1) Dans le but d'obtenir la réaction de l'iode dans un milieu plus favorable à l'étude histologique que la solution de gomme classique. M. le professeur Grynfeldt préconise l'emploi du sirop d'Apathy iode, de préférence à la solution de gomme de Brault. Voici la formule, encore inédite, qu'il a bien voulu nous communiquer et dont nous avons fait usage :

Iode.	0 gr. 10.
Iodure de K...	1 gr.
Eau.	3 cc.

Broyer au mortier et ajouter sirop d'Apathy 20 cc.

Cette solution se conserve très longtemps et donne les meilleurs résultats surtout quand elle s'applique à des pièces qui ont subi le tannage bichromaté *avant l'inclusion*, ainsi que le conseille FIESSINGER. (Soc. Biol. 1909, Tome LXVI, page 182).

c) *Pigments biliaires.* — Dans un grand nombre de cellules, tantôt disséminés à travers le corps protoplasmique, tantôt groupés à la périphérie, en particulier au voisinage du pôle biliaire, on voit des grains volumineux, irrégulièrement arrondis, doués d'une réfringence assez considérable verdâtres et que l'acide osmique laisse incolores. Il s'agit vraisemblablement de pigments biliaires qui apparaissent, dans la plupart de ces cellules, aussi bien dans les zones périphériques que dans la zone centro-lobulaire.

2° REIN

Le rein, à l'ouverture de l'animal, apparaissait congestionné et légèrement augmenté de volume, comme on l'a déjà signalé. A la coupe, la substance corticale et la substance médullaire offraient un aspect à peu près normal, sauf un état d'hyperhémie marqué surtout au niveau de la substance médullaire sur laquelle se dessinaient des stries rouges, dûes à la congestion des vaisseaux de la pyramide.

Examen histologique. — La coupe du rein, examinée à un faible grossissement, confirme les indications fournies par l'étude macroscopique. Il y a congestion des vaisseaux capillaires localisée en certaines parties de l'écorce ou de la moelle. En quelques points, on voit de petits foyers hémorragiques autour des tubes, en particulier vers la base des pyramides et dans la région adjacente de l'écorce.

Au niveau des anses vasculaires du glomérule de Marpighi, on note, dans certains corpuscules une congestion assez accentuée des vaisseaux capillaires dont

les parois ne paraissent d'ailleurs nullement lésées.

Les principales lésions du rein portent sur les éléments épithéliaux du tube urinaire. Ainsi qu'il est de règle dans les néphrites toxiques, elles sont très localisées et offrent des différences considérables dans le degré d'altération des éléments anatomiques, suivant les points considérés. Du reste, ces lésions se traduisaient, pendant la vie de l'animal, par une albuminurie importante et la présence de nombreux cylindres hyalins et granuleux.

Nous allons les examiner dans ses divers segments :

a) Au niveau du *corpuscule de Malpighi*, on sait que l'épithélium urinaire, dont la disposition générale a été comparée à celle d'une séreuse, forme, d'une part, le revêtement syncytial du bouquet glomérulaire et, d'autre part, la lame épithéliale pavimenteuse qui revêt la face profonde de la capsule de Bowmann.

Le sulfonal exerce son action sur cette partie des épithéliums urinaires, mais seulement sur la lame épithéliale externe et dans la région du collet (1) du corpuscule. Dans cette région, les cellules épithéliales sont parfois hypertrophiées et vacuolisées et leur noyau gonflé et caryorrhexique, présente des lésions analogues à celles que nous décrirons plus loin dans le segment à bordure en brosse où elles revêtent leur maximum de netteté.

b) *Segment à bordure en brosse* (tube contourné + tube de Schachowa. — Intriqués avec de nom-

(1) Il est possible que ces éléments, profondément altérés, que l'on rencontre dans la région du col du corpuscule ne soient autre chose que des cellules de la zone de transition entre le glomérule et le tube contourné d'après une opinion qui a été soutenue par Cornil au cours de son étude sur les glomérulites.

breux tubes où ce segment présente des caractères à peu près normaux, il en est d'autres où les éléments présentent au contraire des altérations plus ou moins considérables. Dans plusieurs tubes, les lésions se bornent à la transformation granuleuse des bâtonnets, surtout vers le sommet de la cellule (Fig. 1). Ces grains sont tous franchement acidophiles et, grâce à l'hématéine-éosine, ils apparaissent rouge vif.

Ce sont là des altérations du tube urinaire très précoces au cours des intoxications, ainsi que l'ont établi FIESSINGER, MOURIQUAND et POLICARD. Ces auteurs ont insisté sur l'importance des lésions des bâtonnets dans les altérations pathologiques de cette portion du tube urinaire. C'est en somme une altération voisine de celle qui correspond au premier degré de CASTAIGNE et RATHERY. Notons cependant une différence : la fragmentation n'intéresse que la moitié interne (apicale) des bâtonnets. Ceux-ci conservent dans leur partie basale une constitution normale, d'où l'aspect spécial de ces tubes, comme on peut le voir dans la Fig. 1. Les grains ainsi formés occupent tout le reste de la cellule, jusqu'à la bordure en brosse. Il ne semble donc pas qu'il y ait la moindre cytolypse, au sens que CASTAIGNE et RATHERY donnent à ce mot. (1)

La réaction de la cellule rénale à l'intoxication aiguë par le sulfonal paraît donc se passer dans nombre de tubes suivant un mode particulièrement léger qui n'est peut-être en somme qu'un stade d'hyperfonctionne-

(1) L'examen des coupes par congélation est particulièrement instructif à ce point de vue. La congélation permet d'éviter les rétractions qui sont infligées au cytoplasme si délicat de la cellule rénale au cours des manipulations nécessitées par l'inclusion à la paraffine. L'on peut, par ce moyen, éliminer une partie des artefacts pouvant induire en erreur.

ment de la cellule rénale, se traduisant par la fragmentation localisée des bâtonnets dans la zone apicale, comme l'ont indiqué RIBADEAU-DUMAS, MAYER et RATHERY.

Les lésions n'en restent pas là. Par une série de transitions insensibles, on passe de ce type cellulaire à des formes profondément altérées. Ainsi qu'on peut le voir dans la Fig. 3, *c g'*, le corps de la cellule présente une vacuolisation plus ou moins accentuée, correspondant à ce que CASTAIGNE et RATHERY dénomment la *cytolysé*. Elle débute aux alentours du noyau pour envahir la cellule tout entière, comme c'est apparent autour du noyau *n* de la même fig. Dans les cellules tuméfiées réalisant la cytolysé protoplasmique du second et du troisième degré avec destruction, totale ou non, de tout le corps cellulaire, la bordure en brosse est dilacérée et encombre, avec les autres débris, la lumière du tube.

La Fig. 4 présente, à côté d'une cellule granuleuse *c g*, une série de cellules vacuolisées *c v* et *c v'*. En *c v''*, on voit une cellule très vacuolisée et dont la paroi est délacérée.

Lorsque la cellule rénale est arrivée à ce stade de désorganisation, son *noyau* présente en général des altérations profondes. Les condensations nucléaires qui aboutissent à la pycnose, sont particulièrement rares dans l'intoxication par le sulfonal, à l'inverse de ce qui est signalé pour les toxiques forts, le sublimé en particulier. Ici les noyaux sont parfois en chromatolyse et le caryoplasme se teint alors en rouge par la safranine. Il en est de plissés, qui ont perdu leur forme régulière, sphérique ou ovale ; ils se déforment et se bossellent en même temps que leur structure se désorganise. Le réseau de linine, difficile à voir même dans les noyaux

sains, finit par disparaître ; les éléments chromatiques ainsi que le nucléole restent libres dans le noyau, ou bien viennent s'accoler à la face profonde de la membrane. Le noyau se transforme ainsi en vésicule claire. (n, Fig. 3) dont la membrane devient très acido-phile ; les éléments chromatiques, grossièrement sphérulaires, irréguliers et très basophiles, se rassemblent à son intérieur en un ou plusieurs amas. C'est une forme un peu spéciale de caryorrhexie que nous avons nommée *caryorrhexie vésiculeuse*.

Ces noyaux dégénérés sont entraînés avec les débris de la cellule en cytolysse. Ils sont particulièrement nombreux dans certains tubes. (Fig. 4, n) où ils forment des accumulations. Il est vraisemblable que ces sortes de vésicules finissent par se rompre, suivant un mécanisme autolytique facile à comprendre. C'est ainsi que leurs débris peuvent franchir sans encombre la portion étroite du segment grêle du tube urinaire et qu'on retrouve plus loin dans le segment intermédiaire. (Figure 7) les plus caractéristiques. Ce sont les grumeaux de chromatine, très nettement mis en évidence par la safranine sur les préparations fixées au liquide J de Laguesse : ces grumeaux basophiles se détachent alors en rouge vif, tranchant nettement sur les débris du cytoplasme très franchement acidophiles.

Ce mode de dégénérescence de la cellule est plus souvent réalisé, au cours de l'intoxication aiguë par le sulfonal, que l'homogénéisation, que l'on rencontre au contraire plus fréquente dans les cas chroniques. Ces lésions sont d'ailleurs très parcellaires et, en particulier dans l'intoxication aiguë, le nombre des tubes où on voit des cellules dégénérées paraît très réduit à côté de ceux qui en sont à l'état de simple fragmentation granuleuse des bâtonnets.

Chondriome. — L'étude des pièces fixées par la méthode de Régaud, confirme les résultats obtenus par les méthodes générales. Grâce à son électivité remarquable, elle permet de préciser la morphologie du chondriome au cours des divers degrés d'altération du cytoplasme. La Fig. 5 montre un groupement heureux de ces cellules : à gauche, une cellule à peu près intacte, avec ses longs chondriocontes (quelques-uns à peine fragmentés) s'étendant jusqu'à une certaine distance de la bordure en brosse *ch. c.* A droite, en même temps qu'une hypertrophie du corps cellulaire et un certain degré de vacuolisation, on distigue un chondriome raréfié dont les bâtonnets ont été fragmentés, ou partiellement réduits en chondriomites *ch m* et mitochondries épars dans le cytoplasme vacuolisé. La cellule du centre est, elle aussi, très vacuolisée (troisième degré de CASTAIGNE et RATHERY) bien que son noyau paraisse à peu près normal. Elle présente quelques chondriocontes fins, courts et rares, éparpillés dans la cellule, et un amas de mitochondries *m* situées au-dessous et à droite du noyau, dont quelques-unes, avec leur centre clair, sont manifestement vacuolisées. Dans cette cellule, les bâtonnets ont totalement disparu.

En somme, dans le segment à bordure en brosse, à côté de tubes qui sont subnormaux, il en est un grand nombre de légèrement touchés et dont l'état ne paraît guère dépasser celui d'un hyperfonctionnement cellulaire. En outre de ces tubes, réalisant des lésions très parcellaires, il en est d'autres qui présentent des dégénération plus ou moins avancées du corps cellulaire, avec fonte du cytoplasme et dégénérescence vacuolaire des noyaux dont les débris passent dans la lumière du tube urinaire.

c) *Segment grêle.* — En général, les cellules paraissent tuméfiées et la lumière du tube à ce niveau est particulièrement rétrécie. On en voit très rarement de dégénérés, mais il en existe, ce qui prouve que cette partie du tube n'est pas insensible à l'action du toxique.

d) *Segment intermédiaire* (Branche ascendante de l'ance de Henle + tube de Schweigger-Seidel). — Les détails dans lesquels nous sommes entrée pour décrire les altérations du segment à bordure en brosse nous permettront d'être brève ici.

On sait, et POLICARD a beaucoup insisté sur ce fait, qu'à l'activité physiologique intense de ce segment doivent correspondre des altérations pathologiques très étendues. Comme l'indique la Fig. 2, dans cette partie du tube la cytolysé protoplasmique est poussée aussi loin que dans certains éléments du segment à bordure en brosse, et les altérations du noyau peuvent s'y présenter sous le même aspect. On remarque en *nh* une grande hypertrophie nucléaire avec une répartition anormale de la chromatine sur le réseau. On a ainsi un aspect analogue à celui des chromosomes, à la fin de la prophase. C'est un état préparatoire à la caryorhexie, telle que nous l'avons représentée dans les figures 3 et 4.

e) *Segment excréteur.* — A ce niveau, les lésions sont moins accusées au point de vue dégénératif que dans les autres segments du tube urinaire. Dans la région de la pyramide, plusieurs tubes excréteurs présentent dans leur lumière des coagula homogènes, prenant vivement les couleurs acides ou des débris cellulaires avec des noyaux en état de dégénérescence plus ou moins avancée. Ceux-ci montrent tous les degrés de chromatolyse et de pycnose. En raison du petit nom-

bre de cellules présentant cette dernière altération « in situ » dans la paroi des tubes, il est probable que ces pycnosés sont de nature antolytique : ce sont des altérations subies par les cellules, après leur détachement de la paroi. La présence de ces débris, les uns homogènes, les autres granuleux, certains conservant l'aspect de cellules, rend compte de la présence des cylindres hyalins et granuleux observés dans l'urine de ce lapin.

Les modifications dans la forme et surtout dans les dimensions des cellules du tube excréteur, la disposition du chondriome surtout, indiquent qu'elles ne sont pas restées indemnes. Dans presque tous les tubes parmi des cellules normales, on voit des éléments tuméfiés en saillie dans la lumière du tube. Quelquefois même ces cellules se divisent : elles répondent à l'intoxication par la prolifération (Fig. 6, à droite).

Sur les pièces traitées par la méthode de Regaud, le chondriome est profondément transformé par rapport à celui de la cellule normale. On sait que RENAULT et DUBREUIL ont décrit dans ces cellules des chondriomeres très fins et très délicats, de toute longueur, traversant la cellule en direction radiaire depuis la membrane basale jusqu'au dessous de la membrane apicale. En *c. ch.* de la Fig. 6, il y a un vestige de cette disposition normale du chondriome. Par contre, dans la cellule du milieu, on voit en *c. ch'* une fragmentation de ces longs chondriomeres en courts bâtonnets bacilliformes et leur désorientation. Ils se groupent, en effet, autour des vacuoles qui apparaissent à ce stade. Dans la cellule de gauche, à ces bâtonnets ont fait place des formations vésiculaires résultant de la vacuolisation des chondriosomes.

Ces cellules présentent donc des altérations manifestes du cytoplasme : modifications de volume (tumé-

faction), de structure (vacuolisation), du chondriome (fragmentation, désorientation).

III

Intoxication chronique

1° FOIE

Le foie, au point de vue macroscopique, ne présentait aucune lésion appréciable. L'examen histologique a révélé dans tout le parenchyme des lésions diffuses, très nettes, mais d'une façon générale, elles ne dénotent pas une altération profonde et irréparable du parenchyme hépatique.

Dans la disposition du *lobule* hépatique, on retrouve, mais beaucoup plus accentuées, les caractéristiques déjà mentionnées dans le foie du lapin A. Par suite d'une rétraction plus accusée du corps cellulaire dans la zone centrale du lobule entraînant une dilatation des capillaires intertrabéculaires, l'orientation rayonnée du parenchyme est encore plus nette dans cette région. Mais, à la périphérie, les travées sont, au contraire, très étroitement serrées les unes contre les autres ; la lumière des capillaires est réduite à une mince fente virtuelle. Aussi dans cette zone, le parenchyme hépatique est-il particulièrement compact et il est impossible de discerner l'orientation radiaire de ses travées.

Il est même des régions où l'on ne saurait assigner, à chacun des lobules limitrophes, leurs contours respectifs parce que ces modifications se produisent au niveau de leur zone de contact et que, chez le lapin, leurs contours ne sont pas tracés par des bandes conjonctives comme chez certains animaux.

On ne saurait d'ailleurs incriminer la *congestion* du lobule dans la zone centrale, puisque les capillaires ne contiennent pas plus de globules sanguins que dans les foies normaux.

Examinés à l'aide de forts objectifs, les éléments des travées hépatiques apparaissent profondément modifiés. Le *protoplasme* présente une *condensation* encore plus accentuée que dans le lapin A. Les grandes espaces vacuolaires qui éclaircissaient le corps cellulaire ont totalement disparu, et, dans certaines cellules, ne sont plus représentées que par un système de toutes petites vacuoles, peu nombreuses et groupées autour du noyau. Leurs dimensions sont fort restreintes (Fig. 6 A). Dans certaines cellules (B), elles deviennent à peine visibles, et finissent même par disparaître totalement dans nombreuses cellules (C), dont le corps cytoplasmique apparaît comme absolument compact. Nous n'avons pas observé le groupement de ces vacuoles en boyaux tortueux et irréguliers, comme nous l'avons noté dans le premier lapin. Ces caractères sont très nets sur des coupes par congélation après fixation au formol salé ; ils se retrouvent sur les coupes à la paraffine, avec la plupart des fixateurs, à condition que ceux-ci conservent bien les divers éléments de la cellule, ses lipoïdes en particuliers, tels que les liquides de Ciaccio, de Laguesse ou de Regaud.

La Fig. 7, montre un groupe de cellules hépatiques fixées par le liquide de Ciaccio. On voit que le *protoplasme* est assez dense, granuleux, finement vacuolisé et peu colorable dans le centre de la cellule, tandis que, à la périphérie, il renferme des masses plus compactes et qui, d'une façon générale, prennent avec plus d'énergie les matières colorantes. C'est dans ces régions qu'ont émigré les chondriosomes, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par les colorations qui les teignent avec électivité et permettent de les apercevoir

individuellement, pour ainsi dire dans ces plages protoplasmiques.

Dans la Fig. 9, on voit bien cette disposition du chondriome. Nous ne reviendrons plus sur la *fragmentation* qui était en voie de s'opérer dans le lapin aïgu. Ici, elle est tout à fait réalisée et la presque totalité des chondriosomes est à l'état de *mitochondries*. Il est exceptionnel de rencontrer de ci de là quelques filaments bacilliformes, en particulier autour du noyau. Le fait caractéristique est ce que nous avons appelé la « *margination des mitochondries* ». On remarquera, en outre, que ces mitochondries tendent à se grouper en amas. A un premier examen, il semblerait que ce groupement soit commandé par une vacuolisation du cytoplasme. Cette idée vient tout naturellement à l'esprit, quand on a surtout en vue les images fournies par la méthode de Regaud, qui teint exclusivement les chondriosomes, et qui laisse à peu près incolores les autres éléments du cytoplasme hépatique. Mais si l'on joint, à la coloration élective par l'hématoxyline ferrique, une coloration de fond par une couleur acide énergique telle que l'éosine ou le vert lumière, on s'aperçoit qu'il n'y a pas de vides dans l'intervalle des amas mitochondriaux. Ceux-ci sont remplis par une masse de cytoplasme formée de fines granulations très serrées et prenant la coloration de fond. Le groupement des chondriosomes en amas irréguliers, n'est donc pas secondaire à l'architecture du cytoplasme, mais relève plutôt d'une attitude particulière du chondriome.

Nous avons vu qu'il était susceptible d'être entraîné par des sortes de mouvement de cyclose du cytoplasme. On peut se demander si celui-ci, au cours de l'intoxication, ne porte pas à la périphérie ses éléments les plus actifs et spécialisés dans l'élaboration des di-

verses substances (c'est-à-dire le chondriome) au moyen desquelles il lutte contre le toxique, qui lui est amené par le plasma sanguin. Ce ne serait en somme qu'un cas particulier de ce chimiotactisme si remarquable du chondriome en vertu duquel il s'oriente dans la cellule suivant les voies d'apport des substances qu'il doit utiliser ou annihiler.

Noyau. — Dans presque toutes ces cellules dont le cytoplasme est devenu plus dense et l'aspect plus granuleux, le noyau conserve sa forme régulière. Il apparaît le plus souvent avec un contour nettement circulaire, un peu ovalaire quelquefois, bien marqué par la membrane imprégnée de chromatine à sa face interne. A l'intérieur, dans un suc nucléaire incolore, dispersés sur un réseau difficile à distinguer, apparaissent quelques caryosomes irréguliers. On aperçoit en outre un ou plusieurs nucléoles qui, dans nombreuses cellules, sont plus volumineux que dans les cellules normales. C'est là un détail cyto-pathologique signalé par Fiesinger chez les amphibiens, au cours de dégénérescences de la cellule hépatique dûes à un certain nombre de substances telles que l'arséniate de soude, l'huile phosphorée, le chloroforme, etc. Cette altération apparaît à cet auteur comme la première étape des lésions.

Enclaves. — Le *Glycogène*, autant qu'on peut en juger par la méthode de Fischer, paraît aussi abondant que dans les cellules normales ; mais il se colore de façon moins intense par la gomme iodée comme dans l'intoxication aigüe.

Il est intéressant de constater que la teneur en glycogène est à peu près normale dans des cellules qui ont perdu leur état vacuolaire, tant il est vrai que l'état clair de la cellule n'est pas lié à l'accumulation de gly-

cogène dans les mailles du cytoplasme, comme l'ont montré RENAUD et, plus récemment, F. RAMOND. Cette constatation est en quelque sorte la contre partie de celle de GILBERT et JOMIER, RAMOND, d'après lesquels l'état clair, c'est-à-dire vacuolaire, de la cellule hépatique n'est pas nécessairement lié à la présence de glycogène. Ici, nous nous trouvons en présence de cellules qui sont à l'état granuleux et compact, sans vacuoles, et dont la teneur en glycogène n'est pas sensiblement abaissée.

Il n'y a pas de *sidérose*.

Graisses et lipoides. — Ainsi que nous l'avons déjà indiqué, les lipoides colorables au Soudan III par la première méthode de Ciaccio font totalement défaut. Par contre, l'acide osmique en solution à 2 %/, après fixation au formol salé ou sous forme de mélange chromo-acéto-osmique (Liquide J de Laguesse), permet de déceler, dans nombre de cellules hépatiques, des corps adipeux constitués par un support incolore et une écorce de substances grasses, variable d'épaisseur suivant les points considérés (Fig. 10). La répartition de ces corpuscules est conforme à ce que JOMIER a signalé chez les animaux sains. Comme lui, nous trouvons ces graisses exclusivement à la périphérie des lobules. Certaines cellules étoilées sont remplies de gouttelettes graisseuses (Fig. 9). Par conséquent, la répartition des substances grasses dans la cellule et dans le lobule est absolument normale.

Pigments biliaires. — Nous n'avons pu discerner, dans les cellules hépatiques, des pigments biliaires, au contraire de ce que nous avons signalé chez le lapin à l'intoxication aigüe. Fait d'autant plus inattendu que,

ainsi qu'on le voit sur la Fig. 7, l'état de distension des capillaires biliaires intercellulaires dénote une certaine hypersécrétion de bile. Il y a là un fait d'apparence paradoxale et que nous ne savons expliquer.

2° REIN

Un examen d'ensemble permet de noter une congestion très accentuée ; les grandes veines interlobulaires paraissent très dilatées, et dans le tissu conjonctif ambiant, autour des grosses, on voit de véritables petits nodules inflammatoires constitués par des amas de globules blancs, mononucléaires surtout, qui rayonnent de là dans les interstices des tubes urinaires du voisinage. Ce fait est particulier au lapin C et n'avait été observé sur le lapin A.

Comme sur ce dernier, les lésions sont surtout épithéliales et intéressent les divers segments du tube urinaire. Ici encore, elles sont très parcellaires, c'est-à-dire les divers territoires du rein sont frappés à des degrés très inégaux et d'une façon plus intense que dans le lapin A. Cela est surtout vrai pour les segments à bâtonnets, qui comprennent, comme on le sait, le segment à bordure en brosse et le segment intermédiaire. Nous les examinerons d'abord, nous réservant de passer ensuite en revue les divers segments du tube urinaire.

a) *Segments à bâtonnets.* — Comme dans l'intoxication aigüe, on trouve des zones où les lésions sont représentées par de la cytolysé au 2° et 3° degrés. Mais ces zones sont plus étendues, et, inversement les tubes qui ne présentent que de la fragmentation granu-

leuse des bâtonnets sont plus rares. Les lésions de cytolysé avancée sont donc prédominantes, mais on trouve en plus de l'homogénéisation, c'est-à-dire, suivant la terminologie de Castaigne et de Rathery, une altération protoplasmique consistant dans l'apparition de masses homogènes très acidophiles résultant de la confluence des granulations cytoplasmiques.

Cette homogénéisation, sous l'influence du sulfonal, n'intéresse en général que la zone apicale de la cellule où l'on voit des flaques irrégulières et plus ou moins larges d'une substance hyaline et très acidophile. La base de la cellule conserve un aspect finement granuleux, plus ou moins cytolysé. Cependant dans certains cas (en *h* Fig. 7), le processus débute au voisinage de la zone basale, mais il est quand même localisé dans une partie du corps cytoplasmique.

Toutefois, dans le cas que nous avons étudié, les lésions d'homogénéisation étaient plus rares que la cytolysé. Quoi qu'il en soit, les tubes où les cellules sont en voie de désintégration sont plus nombreux que dans le lapin A, aussi trouve-t-on, au niveau des pyramides, beaucoup plus de tubes collecteurs encombrés de débris cellulaires que dans le rein de l'intoxication aigüe.

La Fig. 9 donne une idée des altérations cellulaires prédominantes dans les segments à bâtonnets. On voit en *c. g.*, une cellule granuleuse dont tout le cytoplasme, à l'exception d'une mince bande de la région basale où persistent encore les extrémités inférieures des bâtonnets, renferme de nombreuses granulations disséminées sans aucun ordre. Au-dessus, une cellule en cytolysé au 3^e degré dont le protoplasme, gonflé et vacuolisé, est parsemée de mitochondries plus ou moins vésiculaires. Ces chondriosomes sont plus abondants à la base de la cellule où les bâtonnets ont totalement

disparu. Dans la cellule suivante, au contraire, les bâtonnets persistent jusque dans la région du noyau, tandis que la partie superficielle est dans un état de cytolyse protoplasmique très avancée.

Les altérations cellulaires sont tellement profondes qu'il est parfois difficile d'identifier de tels tubes avec une certitude absolue. Nous avons considéré celui-ci comme un tube contourné à cause d'une bande colorable qui recouvre l'extrémité supérieure des deux cellules dont il vient d'être question et qui peut être considérée comme un vestige de la bordure en brosse dégénérée.

Les cellules qui revêtent la moitié droite de ce tube sont dans un état de désintégration beaucoup plus avancé et certaines d'entre elles, en c, ont perdu toute leur zone apicale, avec le noyau. Dans leur partie basale subsistent encore quelques vestiges des bâtonnets, soit sous forme de chondriocôntes écourtés, soit sous forme de grains sériés. A droite et en haut, les cellules présentent une altération, assez commune d'ailleurs dans le segment à bordure en brosse de ce rein, et qui consiste dans le gonflement des vestiges des bâtonnets et leur transformation en vésicules (c. g.) Il y aurait là un processus identique à celui que FIESINGER et LYON-CAEN décrivent dans la cellule hépatique, au cours de certaines intoxications et d'après lequel ils expliquent la transformation des chondriocôntes en éléments granuleux.

Dans ce rein qui a subi des intoxications multiples, il est à remarquer que bien peu de tubes présentent des cellules avec leurs bâtonnets à peu près normaux. Dans la grande majorité des tubes, les cellules sont à l'état granuleux. Dans la Fig. 11, à côté d'une cellule qui a gardé sa physionomie normale, avec ses longs

chondriocoques dont quelques-uns présentent à peine un début de fragmentation, on voit deux cellules avec leurs bâtonnets complètement transformés et décomposés en mitochondries. A côté de la cellule à chondriocoques, une cellule montre quelques vestiges des bâtonnets sous forme de chondriomites. Son sommet, en état de cytolyse, présente de petites vésicules, d'origine mitochondriale (*m. v.*)

De l'examen de ces deux Fig. 9 et 11, il ressort que, sur une même coupe d'un même tube, les diverses cellules du segment à bordure en brosse se présentent avec des altérations très variables : des éléments à constitution presque normale (*c. ch.* de la Fig. 11) côtoient des cellules dont le chondriome est profondément modifié et dont la forme et la structure du cytoplasme dénotent une cytolyse plus ou moins avancée. Ces éléments voisinent avec d'autres dont le cytoplasme est simplement à l'état granuleux, *m* de la Fig. 11. De même, la Fig. 9 montre sur un des côtés du tube des cellules qui ne présentent que des altérations granulaires *c. g.* ou cytolitiques *c. c.*, tandis que, du côté opposé, on voit des cellules se fragmenter par suite d'une nécrose partielle.

La Fig. 5, qui représente un segment à bordure en brosse du premier lapin, montre que dans l'intoxication aiguë, il en est de même. Par conséquent, l'intoxication aiguë par le sulfonal aussi bien que l'intoxication chronique, lèse individuellement les cellules. Chacune réagissant pour son compte, peut présenter des altérations différentes, comme nature et comme degré, des cellules voisines. Il y a donc, à ce point de vue, une différence notable avec ce que l'on observe dans l'intoxication expérimentale par des toxiques forts, tels que le sublimé où, suivant l'expression de

MOURIQUAND et POLICARD, pour chaque tube « il semble que les lésions soient semblables et de degré identique dans les divers points de leurs segments successifs. »

Cependant, dans certaines zones où les lésions sont poussées très loin, on trouve des tubes où le revêtement cellulaire est totalement désorganisé : à l'intérieur de la membrane propre du tube, on ne voit plus que des débris de cellules ayant subi la dégénérescence vacuolaire ou l'homogénéisation. Au sein de masses cytoplasmiques d'aspect plus ou moins spumeux, on trouve des boules homogènes et colorées d'une façon massive par les couleurs acides, auxquelles viennent se mêler des débris nucléaires en caryorrhexie vésiculeuse pour la plupart.

b) *Autres segments.* — Il est inutile de reprendre segment par segment l'étude des lésions dans le lapin C : elles sont d'ailleurs du même ordre que dans le premier. L'activité physiologique moindre des autres parties du tube urinaire explique sans doute leur susceptibilité moins grande vis-à-vis de l'intoxication répétée.

Le segment excréteur est, nous l'avons vu, plus souvent encombré de débris cellulaires aux dépens desquels se forment les cylindres. Il est un point qui a attiré notre attention : c'est le fait que, parmi ces débris, il n'est pas rare d'en trouver au niveau desquels l'acide osmique employé en solution à 2 pour cent, ou après fixation par le liquide J de Laguesse, détermine l'apparition de la teinte noire révélatrice de la graisse. Par contre, sur ces mêmes préparations, on ne trouve dans les divers segments du tube urinaire situés en amont, que très exceptionnellement des gouttelettes

osmio-réductrices, et plus souvent, des boules dont l'écorce se colore en rouge par le Soudan dans la méthode de Ciaccio. Ce sont donc des corps lipoides au sens de cet auteur.

Il semble donc, ainsi que l'avait vu HORTOLÈS, que la graisse osmio-réductrice ne devient apparente dans ces cellules ou dans ces débris cellulaires que lorsque ils ont été détachés de la paroi, autrement dit lorsqu'ils ont cessé de vivre. HORTOLÈS pensait que ces corps gras subissent une série de dédoublements cadavériques qui ont dégagé les graisses des combinaisons instables qu'elles affectaient avec les albuminates du protoplasme au sein duquel elles n'existaient pendant la vie que dans un état larvé que l'on peut comparer à celui d'un savon. »

Les recherches ultérieures, sur l'autolyse, de ALBRECHT, CÉSA-BIANCHI, DE CIACCIO, surtout de LAUNOY, sur la formation des corps myéliniques au cours de l'autolyse aseptique sont venus confirmer cette manière de voir : il est probable en effet que ces graisses résultent de la libération des corps gras qui entraînent dans la constitution des lipoides et des lécithalbumines faisant partie des constituants du cytoplasme (chondriome) ou du noyau.

En terminant, nous appellerons l'attention sur un point particulier des processus nécrotiques que nous avons constaté dans le tube urinaire au cours de l'intoxication par le sulfonal. Cette « substance à action toxique moyenne » suivant l'expression de CHAUFFARD, exerce son effet d'une façon beaucoup plus précoce sur le cytoplasme (ainsi qu'en témoignent les lésions très précoces du chondriome), que sur le noyau. C'est ce que semble indiquer le fait que des cellules, en état de cytolyse avancée, ou même d'hom-

généisation partielle assez étendue, ont un noyau d'allure normale ou à peu près ; on peut tout au plus noter en certains cas une hypertrophie nucléolaire assez nette avec ou sans chromatolyse très légère.

C'est là un fait intéressant au point de vue de la biologie générale, conforme aux observations de HENNEGUY, sur la dégénérescence des cellules folliculaires au cours de l'atrésie des follicules de Graaf chez les mammifères. Cet auteur a noté qu'en maintes circonstances la dégénérescence semble intéresser seulement le cytoplasme qui peut devenir grasseux ou vacuolaire, alors que la vésicule germinative reste normale.

PAUL BOUIN insiste aussi sur ce fait, dans son étude sur l'évolution normale et l'involution du tube séminifère, où la dégénérescence des éléments sexuels commence par frapper tantôt le cytoplasme et tantôt le noyau. Il nous a paru intéressant de souligner que l'intoxication par le sulfonal traduit une dissociation aussi grande des réactions protoplasmiques et nucléaires.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

I. PARTIE EXPERIMENTALE

1°. *Expériences « in vitro »*. — Les expériences sur les *souris blanches*, mâles et femelles, ont montré que, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, les souris ne présentent pas de porphyrinurie, leur foie même ne contient pas de porphyrine.

Les *cobayes* par contre ont répondu par de la porphyrinurie à l'intoxication au sulfonal.

Les *lapins* ont donné les résultats les plus nets, comparables à ceux de NEUBAUER.

En cinq à six jours, ces animaux sont devenus porphyrinuriques. Dans le but d'obtenir des lésions assez caractérisées, nous avons déterminé une intoxication chronique. Nous sommes arrivée à faire vivre un lapin pendant quatre mois, en provoquant chez lui une série de crises d'une semaine de durée alternant avec une semaine de repos et cela dans le but d'éviter la mort de l'animal qui survient d'habitude du douzième au quinzième jour, quand l'intoxication est ininterrom-

pue. Chaque période d'ingestion est suivie de l'apparition de porphyrine dans les urines et cela d'une façon d'autant plus précoce que l'animal a été plus longtemps intoxiqué.

Avec l'*hyoscine*, les cobayes n'ont donné aucun résultat. Malgré ses propriétés hypnotiques, l'*hyoscine* ne semble donc pas provoquer la formation de porphyrine. Ce fait paraît confirmer les vues des auteurs étrangers, à savoir que c'est plutôt à la structure moléculaire du sulfonal qu'à ses propriétés physiologiques qu'est due la formation de porphyrine.

Malgré des examens d'urine répétés, chez divers malades soumis au traitement par l'*hyoscine*, nous n'avons jamais pu observer de porphyrinurie.

2°. On peut affirmer qu'en dehors de toute production par autolyse tissulaire, on n'obtient pas de porphyrine par action directe du sulfonal.

Des expériences complémentaires sur l'action des produits dérivés du sulfonal par oxydation ou réduction nous permettront peut-être de saisir ce que nous ignorons encore : le lien de formation du pigment et le mécanisme de cette formation.

La recherche de la porphyrine dans les divers organes des animaux intoxiqués, effectuée en broyant ces organes avec l'acide trichloracétique au 1/5 suivant la technique de M. le professeur DERRIEN, ne nous a pas permis de mettre en évidence le pigment.

Il y a une différence fondamentale entre la porphyrinurie essentielle et la porphyrinurie expérimentale. Celle-ci tient vraisemblablement à un trouble dans le métabolisme des pigments sanguins, trouble que le traitement peut améliorer, mais qu'une action toxique sur l'organisme, en particulier sur le foie, peut faire

réapparaître, celle-là ne se déclenche que pendant l'action du sulfonal et cesse avec l'hypnotique, tout au moins dans les cas que nous avons envisagés.

II. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1°) L'étude du foie et des reins de lapin rendus porphyrinuriques par ingestion de sulfonal révèle des lésions de ces deux organes.

2°) Ces lésions, même après une intoxication prolongée pendant quatre mois, sont presque exclusivement épithéliales. Le foie du lapin chroniquement intoxiqué ne présentait aucune lésion pouvant être interprétée comme un début de cirrhose. Dans le rein, il n'y avait d'autre réaction conjonctivo-vasculaire qu'une légère congestion, manifeste au niveau de certaines veines, et quelques foyers d'infiltration nodulaire leucocytaire au voisinage des vaisseaux interlobulaires.

3°) Les altérations du foie consistent dans une *hépatite* relativement légère, généralisée à la totalité des lobules. Ceux-ci conservent leur disposition normale, mais les cellules présentent une disparition progressive des grandes vacuoles du corps cytoplasmique. L'élément prend un aspect trouble et granuleux, et son protoplasme devient même tout à fait *compact*, ou à peu près, dans l'intoxication chronique.

4°) Cette transformation architecturale du cytoplasme de la cellule hépatique ne va pas sans des modi-

fications importantes de sa structure intime. Elle se manifeste au niveau du chondriome. Celui-ci se désorganise progressivement. Les chondriocontes courts et flexueux du foie normal se fragmentent tout d'abord au cours d'intoxication aiguë et se répandent le long des travées cytoplasmiques épaissies, entre les vacuoles de plus en plus réduites. Finalement, au cours de l'intoxication chronique, on observe une *margination* évidente des chondriosomes, entraînés par un chimiofactisme remarquable à la surface de la cellule. C'est là sans doute une attitude de défense du cytoplasme qui oppose au toxique, lui arrivant par sa surface, une barrière d'éléments (chondriosomes) destinés à le détruire ou à le neutraliser par les antitoxines qu'ils élaborent.

Ces lésions cellulaires sont d'une grande homogénéité, en ce sens qu'elles ne dépassent guère le stade de condensation granuleuse acidophile de FIESSINGER. Ce n'est que d'une façon très exceptionnelle qu'on rencontre sur les travées hépatiques une cellule dégénérée.

5°) Les lésions rénales, très étendues elles aussi, revêtent un caractère plus grave que dans le foie. Elles sont, comme dans toutes les néphrites toxiques, très inégales dans leur intensité suivant les points considérés, et cela pour des segments homologues de tubes parfois très voisins.

6°) Pour un tube déterminé, elles offrent leur maximum d'intensité au niveau des segments qui sont physiologiquement les plus actifs, c'est-à-dire des *segments à bâtonnets* (segment à bordure en brosse et segment intermédiaire.)

On y observe un état granuleux résultant de la fragmentation des bâtonnets, et de la cytolyse au 2° et 3°

dégrés, dans l'intoxication aiguë. Dans l'intoxication chronique, ces lésions de cytolyse frappent un plus grand nombre de tubes ; en certains points il y a en outre des lésions d'homogénéisation (dégénérescence hyaline du cytoplasme.)

7°) Les autres segments du tube urinaire présentent des lésions analogues, mais d'intensité moindre. La région du collet du corpuscule de Malpighi elle-même n'échappe pas au processus de cytolyse au niveau des cellules qui revêtent en cette région la face interne de la capsule de Bowmann. On en retrouve aussi au niveau du segment grêle et du segment collecteur : en ces divers points du tube urinaire la dégénérescence hyaline du cytoplasme est exceptionnelle : il n'y a que de l'hypertrophie ou de la vacuolisation des cellules avec ou sans caryorrhexie vésiculeuse.

8°) Ces diverses lésions montrent que l'intoxication par le sulfonal se localise d'une façon très manifeste sur le cytoplasme des cellules rénales et respecte volontiers les noyaux (comme dans le foie d'ailleurs). Ceux-ci, au sein des cellules cytolisées ou partiellement homogénéisées, conservent encore leur structure normale. Quand ils dégénèrent c'est très rarement par pycnose ; on observe plutôt de la chromatolyse, mais surtout un mode de caryorrhexie un peu spécial auquel nous avons donné le nom de caryorrhexie vésiculeuse. Nous voulons dire par là que la fragmentation de la chromatine se fait au sein d'un noyau vésiculeux dont la membrane se conserve longtemps intacte, et ne disparaît que lorsque le noyau dégénéré est autolysé au sein des débris cellulaires qui encombrement la lumière du tube.

9°) Ces débris sont particulièrement nombreux au cours de l'intoxication chronique. Leurs éléments subissent parfois une transformation grasseuse, de nature autolytique, après leur détachement de la paroi, ce qui explique leur richesse en graisses osmio-réductrices, alors que celles-ci n'existent pour ainsi dire pas dans les cellules, pour si lésées qu'elles soient, aussi longtemps qu'elles font partie de la paroi du tube urinaire.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (1)

ABDERHALDEN. — *Zeits. physiol. chimie* 1898.

ARNOLD. — Zur morphologie der Leberglycogens und zur Struktur der Leberzelle. — *Virchow's Arch. für Path. Anat.* 1908.

— Ein Fall von Haematoporphyrinurie bei abdominal Typhus. *Zeits. für Physiol. chimie* 1912

BALY. — *Spectroscopy* 1905.

BAUMANN ET KAST. — *Zeits für Physiol-Chimie*. Bd XIV. 1890.

BOUIN P. — Etude sur l'évolution normale et l'involution du tube urinifère. *Archives d'anatomie microscopique*. Paris 1897.

BRAULT ET COURCOUX. — Anatomie pathologique générale du Rein in *Manuel d'histologie pathologique* de Cornil et Ranvier. Tome 4.

(1) Nous ne citons ici que les principaux mémoires que nous avons consultés. Pour ce qui est de l'histologie normale, on trouve une bibliographie complète dans les volumes de FIESINGER et POLICARD dans la *Revue Générale d'Histologie*.

- CASTAIGNE ET RATHERY. — Lésions du rein dans l'intoxication aigüe expérimentale par le sublimé. *Archives de médecine expérimentale* 1908, p. 297.
- CHAUFFARD ET LOEDERICH. — Maladies des reins in *Traité de médecine de Gilbert et Thoinot*, p. 146. Paris 1909.
- CHURCH. — *Proc. Royal Society*, p. 17.436 - 1869.
Chemical news, p. 65.218 - 1892.
- CIACCIO. — Les lipoides intracellulaires. — *Biologie médicale*. — Août-Septembre 1912.
- DHÉRÉ. — *Compte rendus de la Société de Biologie* — 1917.
- EBERT. — *Wiedemann's Ann.* p. 53.136 - 1888.
- FIESSINGER N. — Les altérations précoces des cellules hépatiques au cours de certaines intoxications et infections expérimentales. — *Journal de Physiol. et Pathol. gén.* Tome 10-1908, p. 111.
- Contribution à l'étude des dégénérescences de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications brutales chez les batraciens. *C. R. Sociol. Biol.*, 13 mars 1909. Tome 66.
- La cellule hépatique in *Revue Générale d'Histologie*. Tomē IV. p. 13 - 1911.
- FIESSINGER ET LYON-CAEN. — Modifications et altérations du chondriome chez les mammifères. *Sociol. Biol.*, 12 Mars 1910.
- GARROD. — *Journal of Physiology* 1892.
British med Journ. 1895. *Edinburgh med. J.* 1897.
- GOZL. — Haematoporph. bei Blutvergiftung. *Wiener Klin. Wochens.* N° 50.

- BURKER ET ERSTER. — Familiare Haematoporphyrinurie und ihr Zusammenhang. *Klein. Ther. Wochens.* N° 36. 1912.
- E. GRYNFELT ET R. LAFONT. — Sur la Porphyrinurie expérimentale. Lésions du Foie dans l'intoxication aigüe par le sulfonal. *Soc. des Sciences méd. de Montpellier* - 8 juillet 1921.
- E. GRYNFELT ET R. LAFONT. — Lésions du Foie dans l'intox. chronique par le sulfonal. *Soc. Biol.*, Juillet 1921.
- Lésions du rein au cours de l'intox. par le sulfonal. *C. R. Ac. des Sciences.* — Juillet 1921.
- Signification physio-pathologique de la margination des chondriosomes de la cellule hépatique au cours de l'intoxication par le sulfonal. *C. R. Soc. Biol.*, 23 juillet 1921.
- GUNTHER. — Haematoporph. *Deuts. Archiv. für Klin. med.* 1912.
- HAMMARSTEN. — *Skandinave. Archiv.* 1893.
- HASKOVEC. — A propos de la discussion concernant le travail de M. Syllaba. Hématoporph. et urobilinurie causées par le sulfonal chez l'animal. *Revue Tchèque de Neurologie*, Prague 1907. (Nous n'avons pu nous procurer ce travail.)
- HEGLER, FRANKEL et SCHUMM. — Zur lehre von der Haemotoporphyrin congenita. — *Deuts. med. Wochens.* N° 18.
- HOAGLAND R. ET MAC BRYDE. — Autolysis in ox muscle. *Journ. of agricult. research.* Vol. VI et VII - 1916.
- HORTOLÉS. — Etude sur le Processus histologique des néphrites. — *Thèse de Montpellier* 1881.

- KAST ET WEISS. — *Berl. Klin. Wochens.* Bd XXXIII, 1896.
- LAFONT R. ET PORTES. — Essai de Porphyrinurie expérimentale. *Soc. Biol.*, 9 juillet 1921.
- LAUNOY. — Autolyse aseptique du Foie. — *Ann. de l'Inst. Past.* vol. 23.
- L'autolyse des organes et des ferments endocellulaires. — *Bulletin de l'Inst. Past.* T. 6.
- MATHEWS. — Principes de chimie physiologique, 1920.
- MAYER, RATHERY ET SCHAEFFER. — Lésions expérimentales des cellules du Foie. *Soc. Biol.* 1909, p. 630 et p. 709.
- Réaction des cellules hépatiques à diverses substances organiques. — *Soc. Biol.*, 11 mars 1910.
- Sur le protoplasme de la cellule hépatique. *Soc. Biol.*, 27 juil. 1912. — Tome 73.
- MEILLÈRE. — Le saturnisme — *Thèse de Paris*, 1903.
- MEYER-BETZ. — Photodynamische Wirkung des Haematoporphyrins. *Deuts. Archiv. für Klin. med.* 1912.
- MILROY. — Observations on some metallic compounds of Haematoporph. *Biochemical journ.* Déc. 1918.
- MOURIQUAND ET POLICARD. — Cytologie pathologique du rein dans l'intoxication expérimentale par le sublimé. *Presse Médicale*, 26 Décembre 1906, p. 834.
- NENCKI ET SIEBER. — *Arch. exp. Path. und Pharm.* 1888.
- NEUBAUER. — Hématoporphyrinurie et intoxication par le sulfonal. — *Arch. für exp. Path. und Pharm.* Leipzig 1900.

- POLICARD. — Le tube urinaire des mammifères in *Revue Générale d'Histologie*. Tome 3. Fasc. 10 Paris 1908.
- Modifications protoplasmiques de la cellule hépatique des mammifères sous l'influence d'intox. massives. *Soc. Biol.* 1909. Tome 61.
- La structure de la cellule hépatique en fonctionnement normal. *Soc. Biol.* 1910 I.
- Attitudes fonctionnelles du chondriome de la cellule hépatique. *Soc. Biol.* 1912. T. 72.
- PORTES. — Caractérisation du sang par le dérivé Stannéux de l'hématoporphyrine et son application médico-légale 1920.
- RATHERY. — La cellule hépatique normale. — *Archives de médecine expérimentale* 1909, p. 50.
- RENAUT ET DUBREUIL. — Note sur la cytologie du tube de Bellini et le tissu conj. de la pyramide du rein. *C. R. Assoc. des Anat.*, Lille 1907.
- RICHEL CH. — Dictionnaire de Physiologie 1909.
- RODELIUS ET SCHUMM. — Ueber Haemat, im Harn. *Zeitung für urolog, chiz.* Vol. III.
- SAILLET. — *Revue de Médecine* 1896.
- SMITH. — *Zeitsc für Physiol-Chimie*, Bd XVII.
- STERN. — Ueber Nierenveränderungen bei sulfonal vergiftung. *Deuts, med. Wöchens* 1894, N° 10, p. 221.
- STOKVIS. — *Zeits f. Klin, med.* Bd XXVIII, 1895.
- ZALESKI. — *Zeits Physiol-Chemie* 1900-1902-1904.
- WILLSTATTER ET STOLL. — Untersuch über chlorophyll 1913.
-

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*Contribution biochimique et ana-
tomo-pathologique à l'étude de la
porphyrinurie expérimentale,*
par Renée Lafont . . .)

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression. . . .

Montpellier, le 21 Juillet 1921.

Le Professeur,
GRYNFELTT;

Vu :

Montpellier, le 21 Juillet 1921.

Le Doyen.

E. DERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 21 Juillet 1921.

Le Recteur,

Jules COULET.

EXPLICATION DES FIGURES

Toutes les figures de ces planches, ont été dessinées à la chambre claire et projetées sur la table de travail ; toutes au même grossissement que celui qui est indiqué par l'échelle annexée à la Fig. 1 de la Planche I.

PLANCHE I

Toutes ces figures représentent des cellules hépatiques du lapin normal ; du lapin ayant subi une intoxication aiguë, lapin A ; ou du lapin C, chroniquement intoxiqué.

FIG. 1. — Lapin normal. Formol salé — Hématéine-éosine orangé, congélation.

g. — Grains acidophiles sur les points nodaux du réticulum.

p. — Travées de protoplasme reliant l'amas périnucléaire au pôle biliaire de la cellule.

FIG. 2. — Lapin normal. — Méthode de Regaud. — *a)* amas périnucléaire ; *c. ch)* chondriocentes courts et flexueux sur les travées du réseau.

FIG. 3. — Lapin A. — Ciaccio. — Hématéine-éosine orange. — *a)* Amas de cytoplasme périnucléaire ;

cg) Travées cytoplasmiques épaissies, circonscrivant des vacuoles diminuées de volume.

FIG. 4. — Lapin A. — Formol salé. Hématéine-éosine-orange. Congélation. — *b*) vacuoles irrégulières ; *cc*) canalicules tortueux résultant de la fusion des vacuoles.

FIG. 5. — Lapin A. — Méthode de Regaud. — *c. ch*) Chondriocentes ; *m*) Mitochondries.

FIG. 6. — Lapin C. — Formol salé. Hématéine-éosine-orange. — *c. c*) Cellules compactes ; *c v*) Cellules vacuolisées ; *v*) Très fines vacuoles intracytoplasmiques.

FIG. 7. — Lapin C. — Ciaccio. — Hématéine-éosine-orange. — *c*) Cellule très finement vacuolisée avec *p*) Amas de protoplasme granuleux et compact localisé à la périphérie de la cellule ; *cd*) Cellule dégénérée avec noyau pycnotique.

FIG. 8. — Lapin C. — Même technique ; *b b*) canalicules biliaires ; *c p*) Amas de cytoplasme granuleux à la périphérie de la cellule dont le centre est occupé par un protoplasme finement granuleux, peu colorable.

FIG. 9. — Lapin C. — Méthode de Regaud. *a m*) Amas de mitochondries marginales.

FIG. 10. — Lapin C. — Liquide J de Laguesse. Pour montrer les gouttelettes graisseuses de la cellule hépatique *g* et celles des cellules étoilés *e*.

PLANCHE II

FIG. 1. — Lapin A. — Segment à bordure en brosse. Formol salé. Hématéine-éosine-orange. Congélation ; *c*) Coagulum acidophile dans la lumière du tube ; *g*) Grains résultant de la fragmentation des bâtonnets ; *z*) Zoné basale striée des cellules rénales.

FIG. 2. — Lapin A. — Segment intermédiaire. Liquide J, safranine, picro indigo carmin ; *c g*) Cellules granuleuses à grains disposés en séries linéaires ; *c g'*) Cellules granuleuses à grains irrégulièrement dispersés dans le cytoplasme ; *c v*, *c v'*) Cellules vacuolisées dans la zone apicale ; *c v''*) Cellule profondément vacuolisée ; *n h*) Noyau hypertrophique.

FIG. 3. — Lapin A. — Segment à bordure en brosse. Même technique ; *c g*) Cellule granuleuse à grains en séries rectilignes ; *c v*, *c v'*) deux cellules vacuolisées dont la brosse est rompue, en partie rejetée sur le côté et qui obture une partie de la lumière du tube ; *c g'*) Cellule partiellement vacuolisée ; *n*) Noyau en caryorrhexie vésiculeuse.

FIG. 4. — Lapin A. — Même technique ; *c v*) Cellules vacuolisées dans la région apicale ; *c v'*) Cellules totalement vacuolisées ; *c v''*) Cellules en cytolysse profonde avec rupture de la brosse et issue du noyau *n* en caryorrhexie vésiculeuse.

FIG. 5. — Lapin A. — Segment à bordure en brosse. Méthode de Regaud. — *ch. c*) Chondriocotes en bâtonnets avec, à gauche, début de fragmentation ; *ch. m*) Chondriomites ; *m*) Mitochondries.

FIG. 6. — Lapin A. — Cellules du tube collecteur. — Méthode de Regaud. *c. ch*) Chondriocotes normaux ; *c. ch'*) Chondriocotes fragmentés en segments flexueux irrégulièrement répartis sur les travées cytoplasmiques ; *m v*) Mitochondries vacuolisées ; *p*) Pariet propre du tube.

FIG. 7. — Lapin C. — Segment intermédiaire. Liquide J. Safranine, picro, indigo, carmin ; *c v*) Cellule vacuolisée ; *c g*) Cellule granuleuse ; *h*) Masse de cytoplasme en dégénérescence hyaline.

FIG. 8. — Lapin C. — Segment collecteur. Liquide J. Picro-indigo-carmin. — *c d*) Cellule desquamée et nécrosée dans la lumière du tube ; *c v*) Cellule vacuolisée et hypertrophiée.

FIG. 9. — Lapin C. — Tube contourné. Regaud. — *c b*) Cellule en cytolyse avec quelques métochondries à la base et granulations peu colorables dans la partie superficielle, d'origine vraisemblablement mitochondriale ; *c g*) Cellule granuleuse ; *c g'*) Cellule avec des vésicules mitochondriales ; *c d*) Cellules en cytolyse dans leur partie apicale avec des fragments de chondriocotes hypertrophiés dans leur base.

FIG. 10. — Lapin C. — Segment à bordure en brosse. Liquide J. Safranine. Picro-indigo-carmin. — *b*) Boule de substance hyaline dans la lumière du tube ; *h*) Substance hyaline dans les cellules en voie d'homogénéisation ; *n*) Noyaux en caryolyse.

FIG. 11. — Lapin C. — Tube contourné. Méthode de Regaud. — *c, ch*) Chondriocotes ; *m*) Mitochondries ; *m v*) Mitochondries vacuolisées ; *ch, m*) Chondriomites ; *b*) Bordure en brosse.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7

PREMIERE PARTIE

ETUDE BIOCHIMIQUE.

I. Caractères généraux de la porphyrine..	11
II. Où trouve-t-on la porphyrine ?.....	14
III. Mise en évidence de la porphyrine.....	15
IV. Pathogénie de la porphyrinurie.....	18
V. Expérimentation sur les animaux.....	
Ingestion de sulfonal.....	27
Injections d'hyoscine.....	34

DEUXIEME PARTIE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	35
I. Considérations générales.....	35

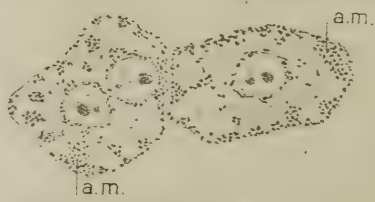
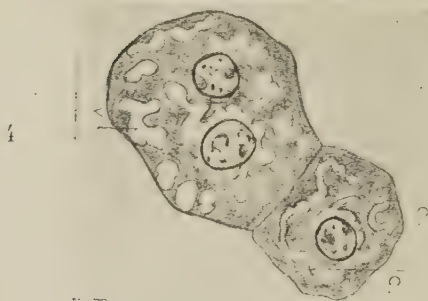
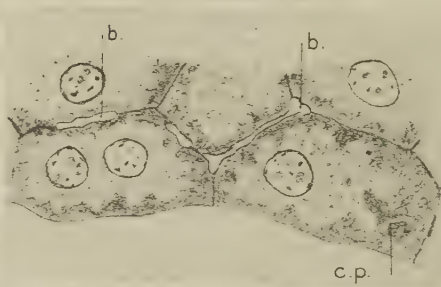
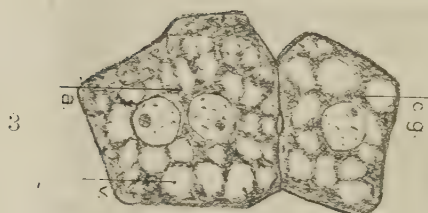
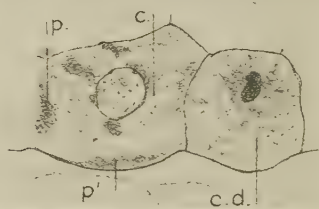
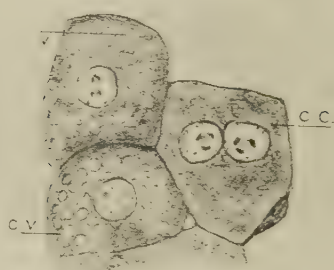
II, Intoxication aiguë par le sulfonal.....	37
Foie.....	37
Rein.....	43
III. Intoxication chronique par le sulfonal.....	
Foie.....	51
Rein.....	56
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	63
I. Partie expérimentale.....	63
II. Anatomie pathologique.....	
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	
PLANCHES.....	



PLANCHE II



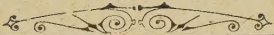
PLANCHE I



SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



IMPRIMERIE

DE

" L'ECONOMISTE MÉRIDIONAL "

MONTPELLIER

